N° d'ordre au C.N.R.S.
AO. 11047

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR - INGENIEUR

par

Francis MARSAIS

METALLATIONS de PYRIDINES

Soutenue le 3 MAI 1975

MM. P. PASTOUR,	Recteur de l'Académie de Nancy-Metz	Président
P. DUHAMEL,	Professeur de l'U.E.R. des Sciences et des Techniques de Rouen	Examinateurs
J.C. COMBRET,	Maître de Conférences de l'U.E.R. des Sciences et des Techniques de Rouen	
G. QUEGUINER,	Professeur de l'I.U.T. de Rouen	

N° d'ordre au C.N.R.S.
AO. 11047

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR - INGENIEUR

par

Francis MARSAIS

METALLATIONS de PYRIDINES

Soutenue le 3 MAI 1975

MM. P. PASTOUR,	Recteur de l'Académie de Nancy-Metz	Président
P. DUHAMEL,	Professeur de l'U.E.R. des Sciences et des Techniques de Rouen	Examinateurs
J.C. COMBRET,	Maître de Conférences de l'U.E.R. des Sciences et des Techniques de Rouen	
G. QUEGUINER,	Professeur de l'I.U.T. de Rouen	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

J'exprime ma vive reconnaissance à Monsieur PASTOUR, Recteur de l'Académie de Nancy-Metz, pour la bienveillante sollicitude dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie Monsieur DUHAMEL et Monsieur COMBRET d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

J'assure Monsieur QUEGUINER de ma vive gratitude pour l'amabilité et la compétence avec lesquelles il m'a conseillé et encouragé au cours de ce travail.

Je remercie Monsieur DARRIGO de m'avoir accueilli dans les laboratoires de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen.

Enfin, que tous mes camarades de laboratoire, que toutes les personnes qui m'ont aidé trouvent ici l'expression de mes remerciements.

A Mes Parents

Aux Miens

S O M M A I R E

INTRODUCTION 1

Première Partie

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA FLUORO-3 PYRIDINE ET SUR L'ETHOXY-3 PYRIDINE

A) Synthèse des produits de départ 5

I - Synthèse de la fluoro-3 et de l'éthoxy-4 pyridine 5
II - Synthèse de la bromo-2 fluoro-3 pyridine 5
III - Synthèse de la bromo-4 fluoro-3 pyridine 7

B) Métallation de la fluoro-3 pyridine 7

I - Possibilité de métallation 8
II - Influence du solvant 11
III - Interprétation des résultats 13

1) Structure du butyllithium 13
2) Interprétation des résultats 16

IV - Action de réactifs électrophiles 24

1) Acétone 25
2) Diméthylformamide 26
3) Chlorotriméthylsilane 29
4) Diméthyliodoarsine 29

V - Formation des pyridynes 31

C) Métallation de l'éthoxy-3 pyridine 36

I - Possibilité et condition de métallation 36
II - Interprétation des résultats 37
III - Action de réactifs électrophiles 39

1) Eau lourde 39
2) Pentanone-3 39
3) Diméthyliodoarsine 40
4) Diméthylformamide 40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544702_0012

Deuxième Partie

METALLATION DE LA FLUORO-4 ET DE LA FLUORO-2 PYRIDINE

A) Synthèse des produits de départ 42

I - Synthèse de la fluoro-4 pyridine 42
II - Synthèse de la fluoro-2 pyridine 43
III - Synthèse de la bromo-3 fluoro-4 pyridine 43

B) Métallation de la fluoro-4 pyridine 45

I - Possibilité de métallation 45
II - Action de réactifs électrophiles 47

1) Acétone 47
2) Chlorotriméthylsilane 48
3) Diméthyliodoarsine 48
4) Diméthylformamide 48

III - Interprétation des résultats et formation de la pyridyne-3,4 50

C) Métallation de la fluoro-2 pyridine 52

I - Influence du solvant et de la température 52
II - Identification de X 54

1) Données de départ et positions de substitution .. 54
2) Structure de X 58

III - Interprétation des résultats 61
IV - Action de quelques réactifs électrophiles 65

1) Pentanone-3 66
2) Acétone 67
3) Diméthylformamide 67

Troisième Partie

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA CHLORO-2 FLUORO-3 PYRIDINE ET SUR LA CHLORO-4 FLUORO-3 PYRIDINE.

A) Synthèse de produits de départ 71

I - Chloro-2 fluoro-3 pyridine 71
II - Chloro-4 fluoro-3 pyridine 71

B) Métallation de la chloro-2 fluoro-3 pyridine 72

I - Conditions de métallation 72
1) Action de l'acétone dans l'éther éthylique 72
2) Action de la pentanone-3 dans le tétrahydrofuranne 73
II - Formation de la pyridyne-3,4 75
III - Amélioration du rendement de la métallation 75

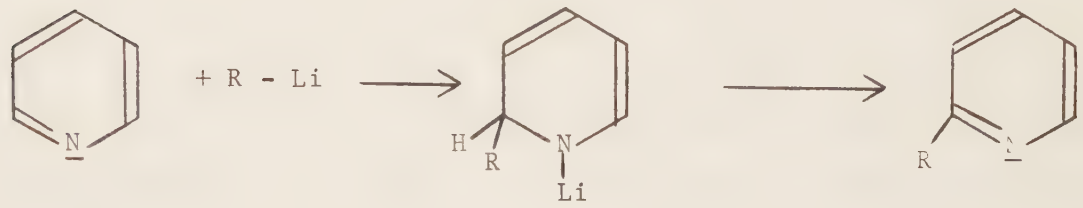
C) Métallation de la chloro-4 fluoro-3 pyridine 77

I - Conditions de métallation de la chloro-4 fluoro-3 pyridine 78
1) Action de la pentanone-3 78
2) Action du chlorotriméthylsilane 79
II - Interprétation des résultats 79
III - Formation de pyridynes 82

CONCLUSION 86

L'action des organolithiens sur le cycle pyridinique a été étudiée par de nombreux auteurs, elle relève de deux types de mécanismes.

Le plus courant est l'addition sur la liaison imine de la pyridine qui conduit à des dérivés substitués sur le sommet en 2.

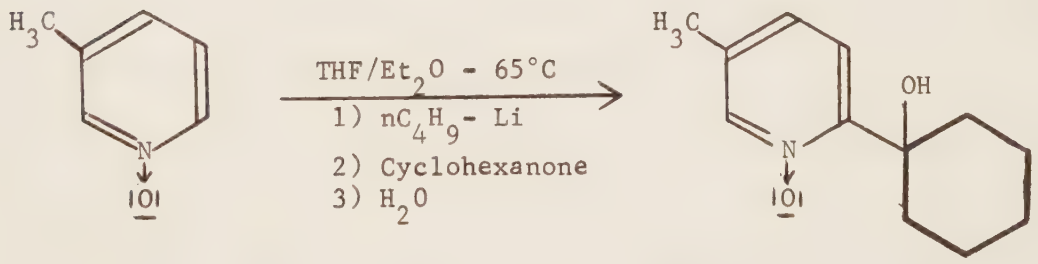


Le second mécanisme, l'échange métal-halogène, a été étudié en particulier par GILMAN et SPATZ (1) ainsi que par WIBAUT et HEERINGA (2) qui obtiennent des lithiopyridines à partir des bromopyridines correspondantes par action du butyllithium à basse température. Cette réaction est rapide à -60°C, alors que dans les mêmes conditions l'addition sur la liaison imine est lente.

Dans certaines séries aromatiques, celles du thiophène ou du benzène par exemple, des aryllithiums sont obtenus par métallation directe du cyle ; cette réaction donne lieu à un échange métal-hydrogène entre un organolithien et un dérivé aromatique.

Lorsque nous avons entrepris nos essais, aucune réaction de ce type n'était connue en série pyridinique, probablement parce que dans les conditions de métallation ordinaires, la réaction prépondérante est l'addition sur la liaison imine (3). Notons toutefois que certains auteurs, tels KAUFFMAN et BOETTCHER (4) envisagent la formation de pyridyllithiums lors de l'action de bases fortes du type amidure de lithium sur des halogéno pyridines. Les conditions de ces réactions font que les dérivés lithiés sont transformés in situ et ne peuvent donner lieu à une utilisation en synthèse.

Parallèlement à nos travaux, ABRAMOVITCH, SMITH, KNAUS et SAHA (5) ont réussi à métaller à basse température le cycle de la pyridine N-oxyde.



Récemment dans nos laboratoires, lors de l'étude de l'action du butyllithium à basse température sur la bromo-3 fluoro-2 pyridine, M. MALLET (6) a observé la formation d'un dérivé lithié sur le sommet 4. Ceci peut s'expliquer par une réaction de métallation directe.

Nous avons donc pensé que la métallation directe du cycle pyridinique était réalisable à condition que l'addition sur la liaison imine ne se produise pas. Il nous fallait donc opérer à basse température et

avec un cycle suffisamment activé par divers substitutants.

Notre étude a tout d'abord consisté à tenter la métallation de la fluoro-3 pyridine et les résultats obtenus nous ont amenés à poursuivre nos essais sur les deux autres monofluoropyridines.

Pour compléter notre travail nous avons étendu notre sujet à certaines orthodihalogénopyridines, ainsi qu'à des pyridines substituées par des groupements non halogénés, tels que le groupement éthoxylé.

Afin de vérifier quelles ont été les positions de métallation des monofluoropyridines, nous avons été conduits à synthétiser trois orthobromofluoropyridines. Par réaction d'échange métal-halogène avec celles-ci, nous avons pu former de façon univoque les différents orthofluorolithiens correspondants et ainsi confirmer les résultats obtenus avec les monofluoropyridines. Ces résultats sont exposés conjointement à ceux de la métallation de la monofluoropyridine correspondante.

Le plan de notre exposé découle de ces considérations, puisque dans une première partie nous présentons les résultats de nos travaux sur la fluoro-3 et sur l'éthoxy-3 pyridine. Dans la seconde partie nous envisageons les cas de la fluoro-4 et de la fluoro-2 pyridine , et en dernier lieu, nous présenterons les résultats obtenus avec la chloro-2 fluoro-3 pyridine et avec la chloro-4 fluoro-3 pyridine.

Première Partie

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA FLUORO-3 PYRIDINE ET SUR L'ETHOXY-3 PYRIDINE.

Afin de métaller le cycle pyridinique en évitant l'addition sur la liaison imine, nous choisissons d'opérer à basse température avec un agent métallant actif dans ces conditions.

Nous vérifions que pour des températures inférieures à -40°C, la pyridine elle-même n'est pas sensible à la réaction parasite d'addition, mais par ailleurs le cycle n'est pas suffisamment activé pour que la métallation se produise.

Les travaux classiques de GILMAN et SODDY (7) sur le fluorobenzène, nous incitent à tenter la métallation de la fluoro-3 pyridine 2, la plus proche du fluorobenzène. Nous poursuivons nos essais avec l'éthoxy-3 pyridine 3, qui présente une certaine analogie électronique avec la fluoro-3 pyridine 2.

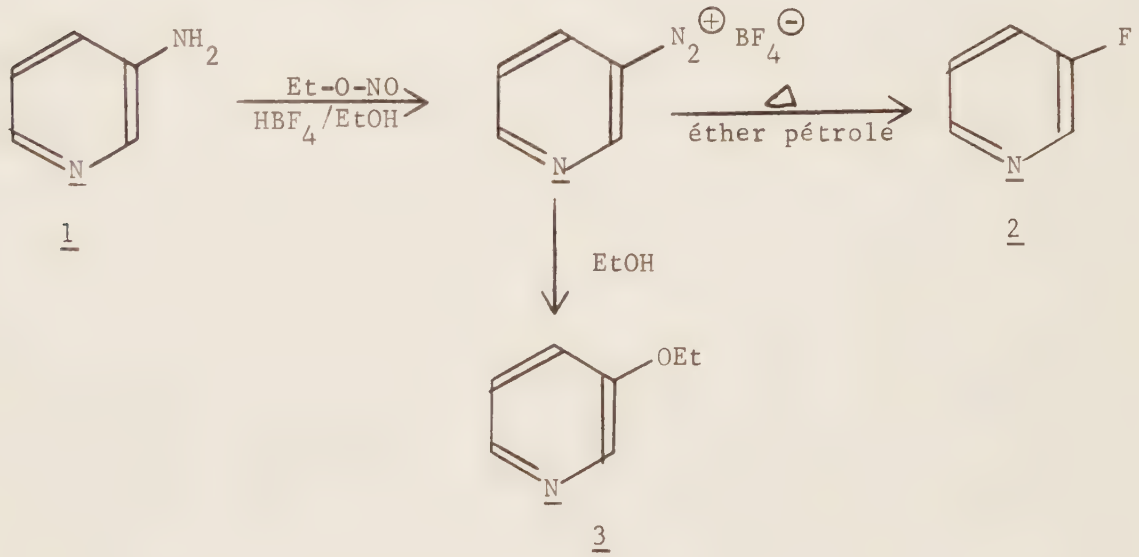
Dans un premier paragraphe, nous présentons les synthèses de ces deux composés, ainsi que celles de la bromo-2 fluoro-3 pyridine 7 et de la bromo-4 fluoro-3 pyridine 8.

Le second paragraphe est consacré aux résultats de la métallation de la fluoro-3 pyridine 2 et le dernier à ceux qui ont été obtenus avec l'éthoxy-3 pyridine 3.

A - SYNTHESE DES PRODUITS DE DEPART

I - Synthèse de la fluoro-3 et de l'éthoxy-3 pyridine

La fluoro-3 pyridine 2 a été obtenue selon la méthode de TALIK et TALIK (8) à partir de l'amino-3 pyridine 1. La diazotation se fait par le nitrite d'éthyle en milieu éthanolique. Le sel de diazonium est décomposé dans l'éther de pétrole en fluoro-3 pyridine 2, et on peut isoler par ailleurs de l'éthoxy-3 pyridine 3 qui se forme par décomposition du sel de diazonium dans le milieu éthanolique.

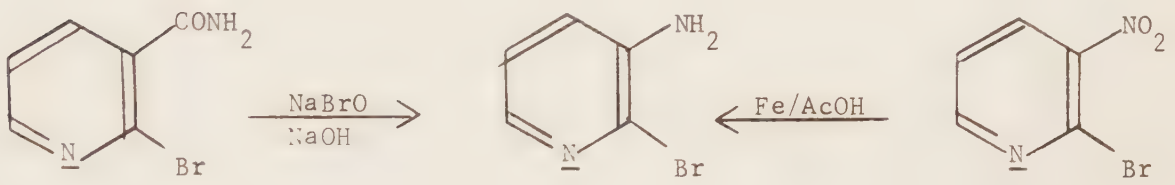


1 2 3

II - Synthèse de la bromo-2 fluoro-3 pyridine

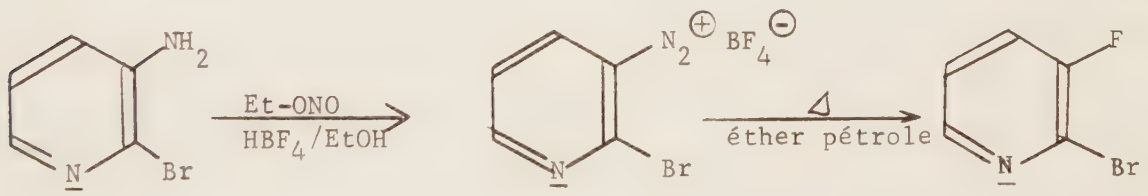
Nous utilisons comme produit de départ le bromo-2 nicotinamide 4 dont la synthèse a été décrite par BRADLOW, CALVIN et VANDERWERF (9). Par dégradation d'HOFFMANN du bromo-2 nicotinamide 4, nous obtenons 75 %

d'amino-3 bromo-2 pyridine 5. Ce produit avait déjà été préparé par BERRIE, NEWBOLD et SPRING (10) par réduction de la bromo-2 nitro-3 pyridine 6, mais leur méthode ne permet d'accéder qu'à de petites quantités de produit.



4 5 6

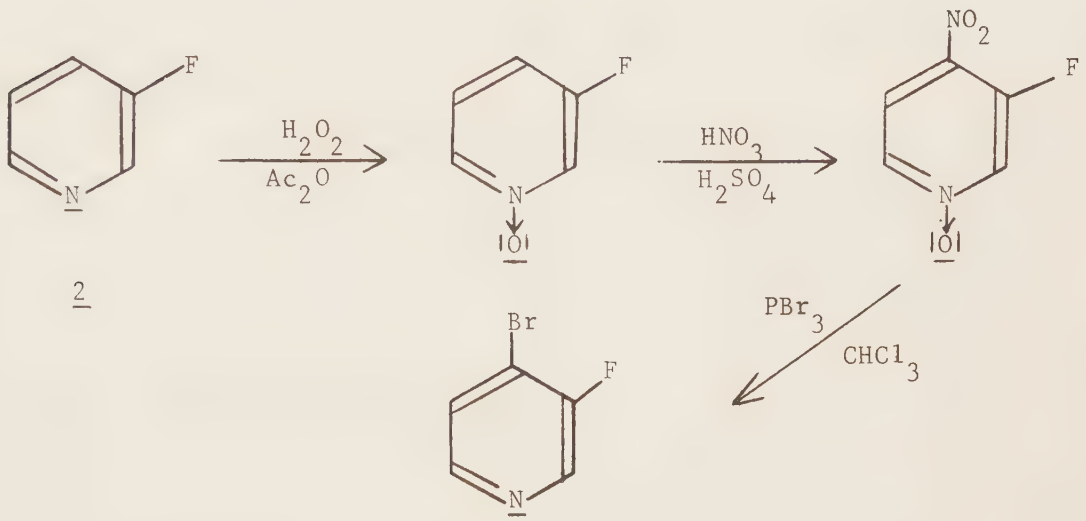
En diazotant l'amino-3 bromo-2 pyridine 5 par le nitrite d'éthyle en milieu éthanolique, nous formons le fluoborate de diazonium correspondant, dont la décomposition à 30°C dans l'éther de pétrole nous permet d'obtenir 34 % de bromo-2 fluoro-3 pyridine 7.



5 7

III - Synthèse de la bromo-4 fluoro-3 pyridine

Ce produit est préparé selon TAKIK et TALIK (8) à partir de la fluoro-3 pyridine 2.



2 8

La bromo-4 fluoro-3 pyridine 8 est obtenue avec un rendement de 40 % par rapport à la fluoro-3 pyridine 2 de départ.

B - METALLATION DE LA FLUORO-3 PYRIDINE

Ayant décidé de métaller la fluoro-3 pyridine 2 par le butyllithium à basse température, nous essayons de montrer tout d'abord que cette réaction est possible. Le premier paramètre à considérer est la température et nous constatons que la métallation se produit dans des conditions précises de température.

En poursuivant nos investigations nous mettons en évidence le rôle déterminant du solvant sur l'orientation et sur le rendement de la réaction.

Après avoir fixé les paramètres de la métallation, nous faisons agir les produits de cette réaction sur divers agents électrophiles dans des conditions variées.

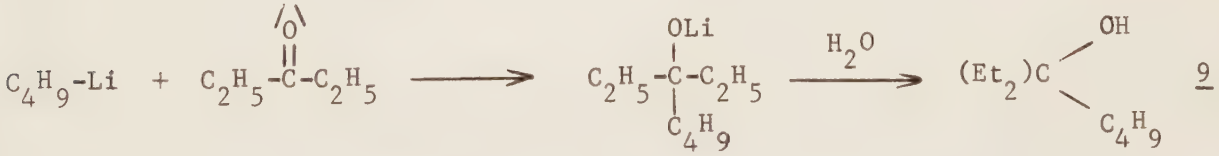
Enfin, à partir des produits de métallation, nous essayons d'accéder aux pyridynes-2,3 et -3,4 et de les piéger par réaction de Diels-Alder avec des dienes furanniques.

I - Possibilité de métallation

1) Essai à -60°C

Après avoir ajouté un équivalent de fluoro-3 pyridine 2 à une solution de butyllithium dans l'éther éthylique refroidie à -60°C, nous essayons de piéger les éventuels produits de métallation par un réactif carbonylé, la pentanone-3.

Les seuls produits isolés sont la fluoro-3 pyridine 2 n'ayant pas réagi et l'éthyl-3 heptanol-3 9 dû à la réaction suivante :



Notons par ailleurs que les quantités de fluoro-3 pyridine 2 récupérées sont faibles. Ceci est probablement dû au fait que la fluoro-3 pyridine 2 forme des azéotropes avec certains solvants organiques, ce que nous

constatons aussi lors de la synthèse de la fluoro-3 pyridine 2. Par la suite, nous ne nous attacherons pas à l'isoler.

L'augmentation des temps de réaction à -60°C ne donnant pas de résultats positifs, nous essayons d'opérer dans des conditions légèrement plus dures de température.

2) Essai à -40°C

Comme lors de l'essai précédent, la fluoro-3 pyridine 2 est additionnée à une solution éthérée de butyllithium refroidie à -60°C. Après maintien de la température 1/4 d'heure à -60°C, nous réchauffons le mélange à -40°C et ce, pendant 1/2 heure. La pentanone-3 est alors ajoutée et le mélange est hydrolysé après réchauffement à 0°C.

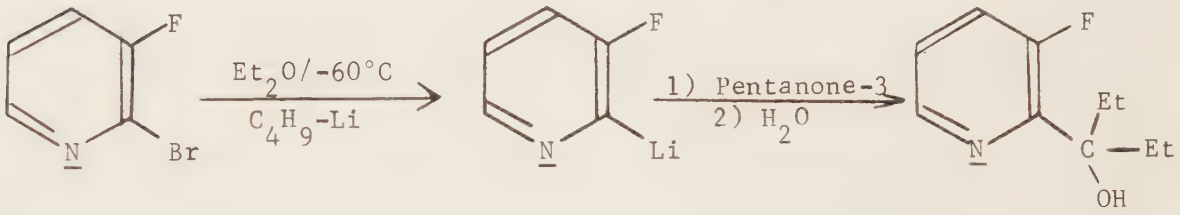
Cette fois-ci, nous isolons des produits de substitution du cycle pyridinique, 1'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine 10 avec un rendement de 25 % et 1'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 fluoro-3 pyridine 11 avec un rendement de 15 %.

L'augmentation des temps de réaction à -40°C, n'améliorant pas le rendement de la métallation, nous conserverons par la suite le processus précédent. Il en est de même pour la température, puisqu'un essai à -30°C donne les mêmes résultats.

3) Confirmation des positions de substitutions

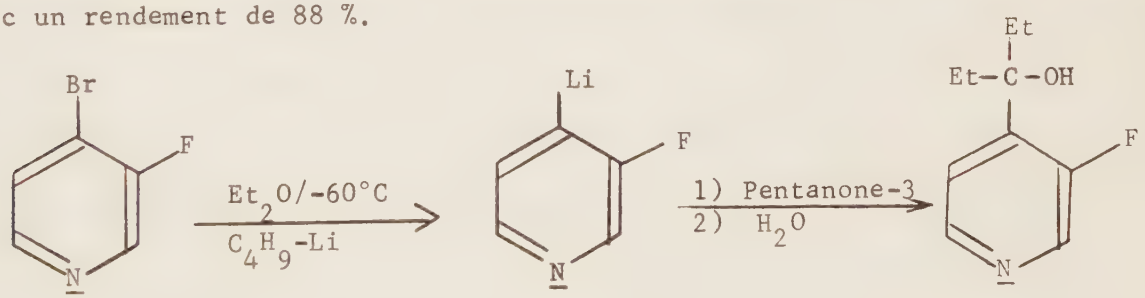
Les positions du substitution des dérivés 10 et 11 sont déduites de leurs spectres de RMN, mais surtout de la synthèse univoque de ces composés à partir des orthobromofluoropyridines correspondantes

Par réaction d'échange métal-halogène entre la bromo-2 fluoro-3 pyridine 7 et le butyllithium en solution éthérée refroidie à -60°C nous formons la fluoro-3 lithio-2 pyridine 12, qui après réaction avec la pentanone-3 et hydrolyse nous permet d'isoler avec un rendement de 85 % 1'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine 10.



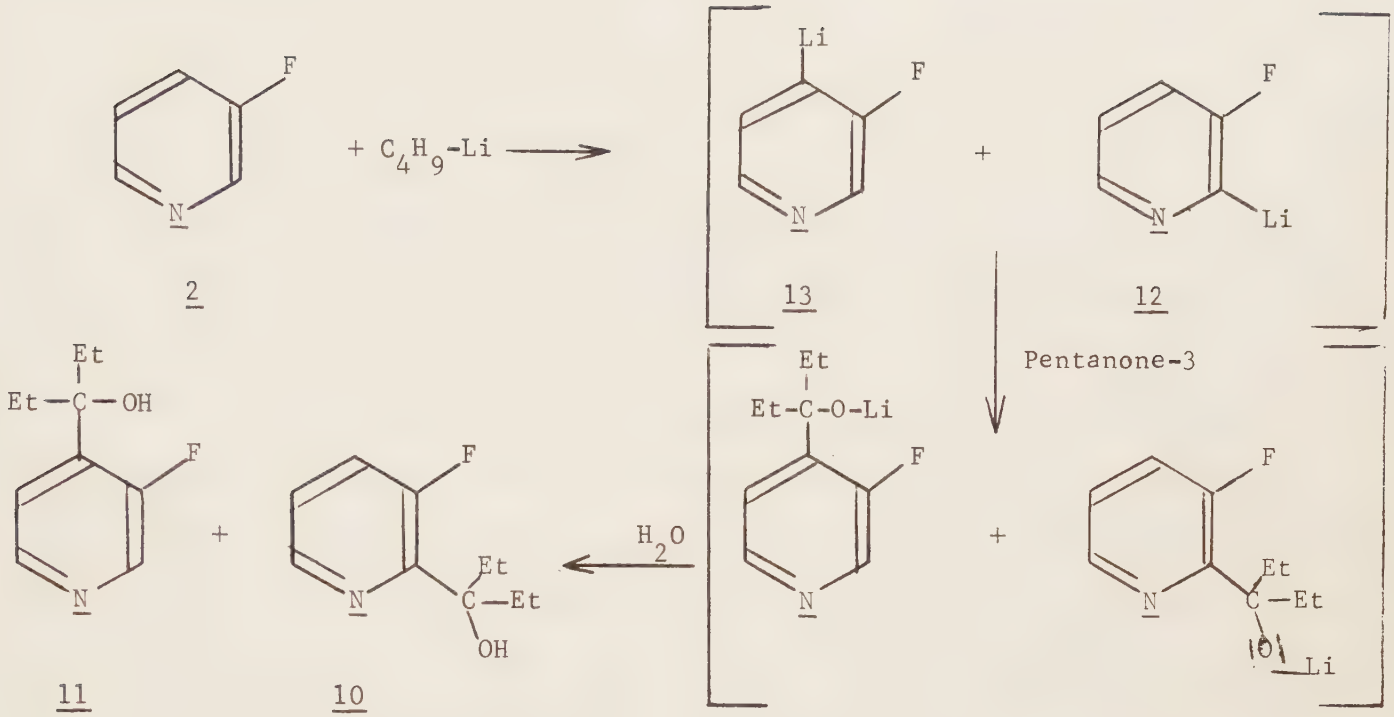
7 12 10

La même réaction faite sur la bromo-4 fluoro-3 pyridine 8 nous permet d'isoler 1'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 fluoro-3 pyridine 11 avec un rendement de 88 %.



8 13 11

La réaction de métallation de la fluoro-3 pyridine 2 par le butyllithium est donc possible et elle se fait selon le schéma suivant :



Nous avons donc bien réussi à métaller la fluoro-3 pyridine 2, mais il n'en reste pas moins que la faiblesse du rendement et de la régiosélectivité de cette réaction en diminue l'intérêt. Nous cherchons donc à améliorer ces deux points en utilisant des solvants plus polaires.

II - Influence du solvant

Les conditions de température sont celles déterminées précédemment, à savoir addition à -60°C puis 1/2 heure de réaction à -40°C. Nous pouvons noter à ce sujet que si l'addition est effectuée à -40°C, les résul-

tats expérimentaux sont les mêmes, mais il est difficile de maintenir la température à -40°C lors de l'addition directe en raison du dégagement de chaleur,

Les modifications apportées sont donc uniquement des changements de solvant. Après avoir essayé le tétrahydrofuranne (THF), nous utilisons un agent complexant du butyllithium, la tétraméthyléthylène diamine (TMEDA) en proportion stoechiométrique par rapport au butyllithium.
Comme précédemment, les intermédiaires de réaction réagissent avec la pentanone-3 et les résultats obtenus sont les suivants :

Solvant	Rendement en isomère en 2 <u>10</u>	Rendement en isomère en 4 <u>11</u>
Ether	25 %	15 %
Ether + TMEDA	65 %	10 %
THF	10 %	30 %
THF + TMEDA	0 %	50 %

A partir de ces résultats expérimentaux, nous pouvons faire deux constatations très intéressantes.
La première est que l'addition de la TMEDA comme agent complexant du butyllithium augmente considérablement les rendements globaux de la réaction. Ceci est en accord avec les résultats de LANGER (11) en particulier.
La seconde constatation, de loin la plus importante, est que dans un solvant à fort pouvoir solvatant, la métallation se fait préférentiellement en 4. alors que dans un solvant à faible pouvoir solvatant, la réaction a lieu

essentiellement en 2. Par ailleurs, l'utilisation de la TMEDA augmente considérablement cette régiosélectivité.

CHIRLEY, HARMON et CHUN FONG CHENG (12) en étudiant la métallation de la métaméthylanisole 14 constatent aussi un phénomène de régiosélectivité lié au solvant comme nous le verrons par la suite.

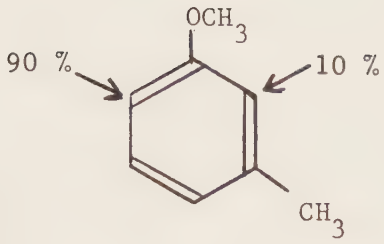
III - Interprétation des résultats

Le fait le plus important et le plus difficile à expliquer est donc la différence d'orientation de la métallation en fonction du solvant utilisé. Avant de proposer une interprétation de ces résultats, il nous paraît nécessaire de nous pencher sur la structure du butyllithium.

1) Structure du butyllithium

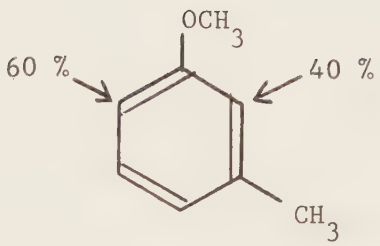
Il apparaît en effet que les problèmes d'orientation de la métallation sont étroitement liés à la structure de l'agent métallant.

CHIRLEY, HARMON et CHUN FONG CHENG (12) étudient la métallation de la métaméthylanisole 14 par le butyllithium dans divers solvants. Ils constatent que dans des solvants peu polaires la réaction a lieu préférentiellement sur le site le moins encombré alors que dans un solvant très polaire le site le plus encombré réagit autant que le site le moins encombré.



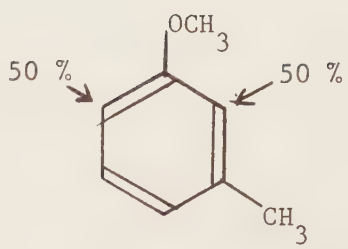
14

Cyclohexane



14

Ether éthylique



14

Ether éthylique + TMEDA

Les auteurs expliquent cette régiosélectivité par le fait qu'en solvant peu polaire, le butyllithium, est sous forme de polymères très encombrants, alors qu'un solvant polaire dissocie fortement ces polymères. Selon ces mêmes auteurs, le butyllithium a une structure d'hexamère dans les solvants hydrocarbonés alors que dans l'éther éthylique il se trouve sous la forme d'un dimère solvaté et qu'en présence de TMEDA la dissociation conduit au monomère.

EASTHAM et GIBSON (14) par des mesures de RMN et de cinétique mettent en évidence la structure d'hexamère dans les solvants hydrocarbonés et de dimère dans l'éther éthylique.

WAACK et WEST (15) proposent par contre une structure de tétramère plus ou moins solvaté dans l'éther et le THF.

La structure de monomère du complexe butyllithium-TMEDA avancée par LANGER (11) semble bien admise par de nombreux autres auteurs.

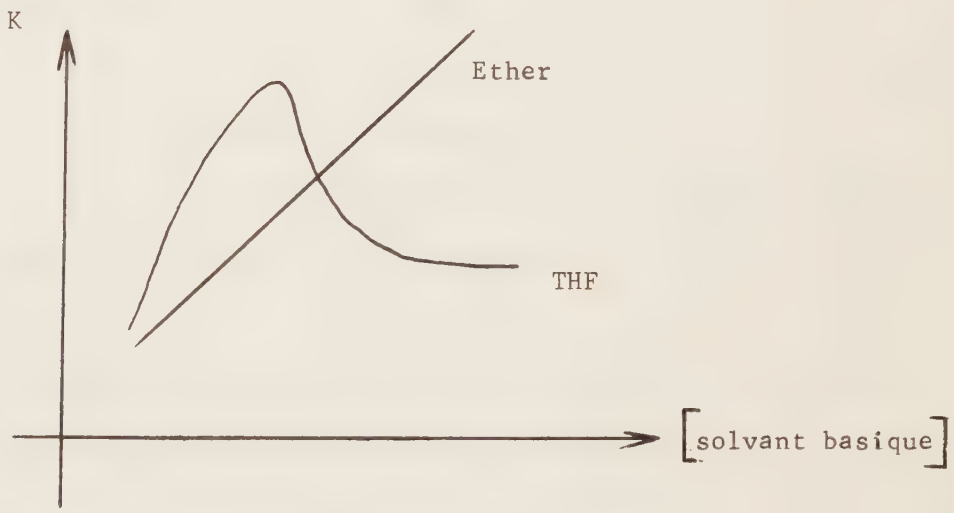
De ces diverses références il ressort que la basicité du solvant augmente la dissociation des polymères du butyllithium, mais la notion de solvatation est mal précisée.

Les travaux de BARLETT, GOEBEL et WEBER (13) confirme cela, mais mettent mieux en évidence la notion de solvatation. Ces auteurs étudient la réaction

d'addition du tertiobutyllithium sur l'éthylène dans le pentane :

$$CH_2=CH_2 + (CH_3)_3C\text{-}Li \xrightarrow{\text{pentane}} (CH_3)_3C\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Li$$

La présence de quantités variables de solvant basique, éther ou THF, dans le milieu fait varier la constante de vitesse de cette réaction :



Avec l'éther éthylique l'accroissement de la vitesse de réaction est proportionnel à la concentration en éther alors qu'avec le THF ceci n'est vrai que jusqu'à une certaine concentration, à partir de laquelle la vitesse diminue.

L'explication donnée par les auteurs fait intervenir la différence de pouvoir solvatant entre l'éther et le THF, due à la plus grande basicité de ce dernier.

La plus grande basicité du THF et sa taille plus petite, font que pour une même dissociation du polymère, le nombre de molécules de solvant qui s'insèrent dans le polymère, est plus grand dans le cas du THF que dans le cas de l'éther. Cet encombrement supplémentaire dans le cas du THF diminue les possibilités d'approche entre la liaison carbone-lithium et l'éthylène, ce qui explique l'anomalie observée. BARLETT, TAUBER et WEBER (16) ainsi que SETTLE, HAGGERTY et EASTHAM (17) décrivent un effet semblable du THF lors de la polymérisation du styrène par le t-butyllithium.

2) Interprétation des résultats

Dans notre cas particulier, la différence de pouvoir solvatant entre l'éther et le THF apparaît fondamentale au regard de certains faits expérimentaux.

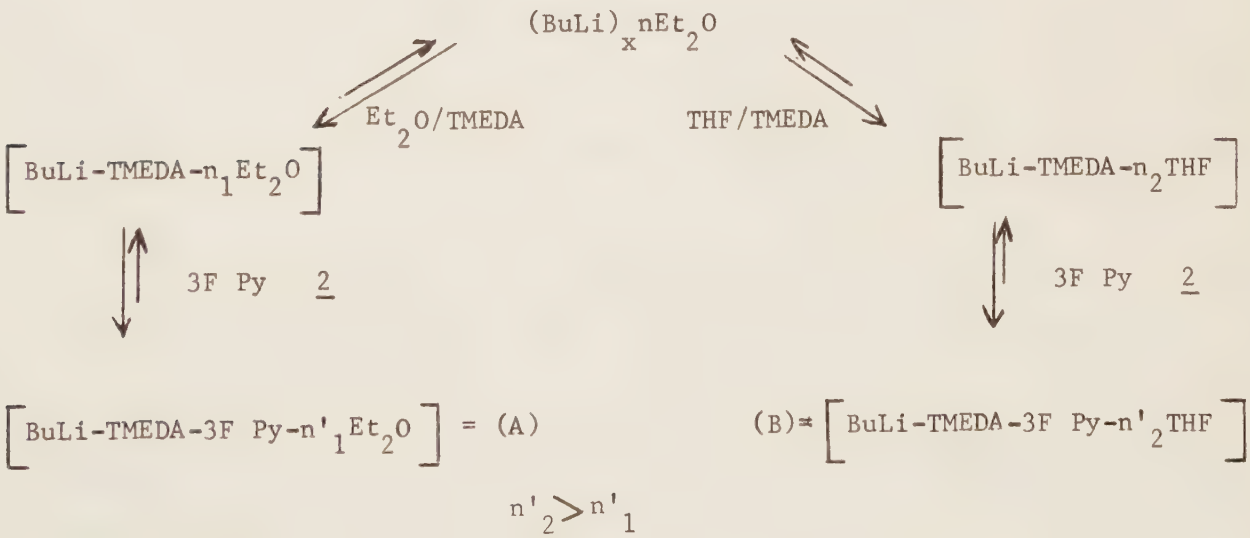
a) l'addition de TMEDA à la solution éthérée de butyllithium refroidie à -60°C, provoque la précipitation du complexe butyllithium-TMEDA, alors que ce dernier est parfaitement soluble dans le THF : l'éther ne peut pas solvater suffisamment le complexe alors que le THF peut le faire.

b) à -60°C, l'addition de fluoro-3 pyridine 2 à la solution éthérée de butyllithium, provoque la formation d'un précipité jaune qui n'est pas la fluoro-3 pyridine 2. La réaction de métallation n'a pourtant pas eu lieu puisque dans ces conditions un réactif carbonylé ne réagit pas sur le cycle pyridinique. Il s'agit vraisemblablement de la formation d'un complexe nouveau entre le butyllithium et la fluoro-3 pyridine 2, cette dernière jouant un rôle analogue à celui de la TMEDA. Dans ce cas aussi, l'éther éthylique est incapable de solvater suffisamment ce complexe qui est par contre parfaitement soluble dans le THF.

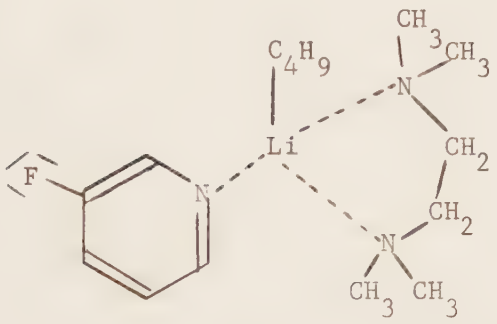
c) une dernière constatation montre bien la grande influence du pouvoir solvatant : l'addition d'une solution éthérée de butyllithium dans du THF refroidi à -60°C est fortement exothermique, alors que cette même addition dans de l'éther éthylique refroidi à -60°C ne présente absolument pas ce très fort dégagement de chaleur. Il y a donc vraiment réaction du solvant sur le butyllithium et ce dès -60°C.

A partir de ces observations, nous allons essayer d'expliquer nos résultats expérimentaux. Nous nous plaçons dans le cas où nous opérons en présence de TMEDA car la structure de monomère du butyllithium est à la fois simple et bien admise.

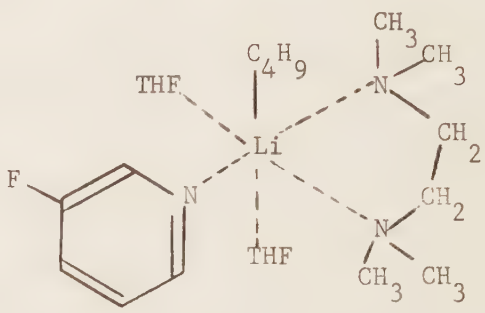
Nous écrivons le schéma suivant, pour représenter ce qui doit se produire à -60°C :



Sans présumer de la structure exacte de ces complexes, nous pouvons avancer une interprétation personnelle qui nous permettra de mieux présenter la suite du raisonnement. Ainsi en tenant compte du fait que le nombre de molécules intervenant dans de tels complexes peut aller jusqu'à 6 (22) bien que la coordinance maximale du lithium soit théoriquement de 4, nous pouvons représenter comme suit les complexes (A) et (B) :



(A)

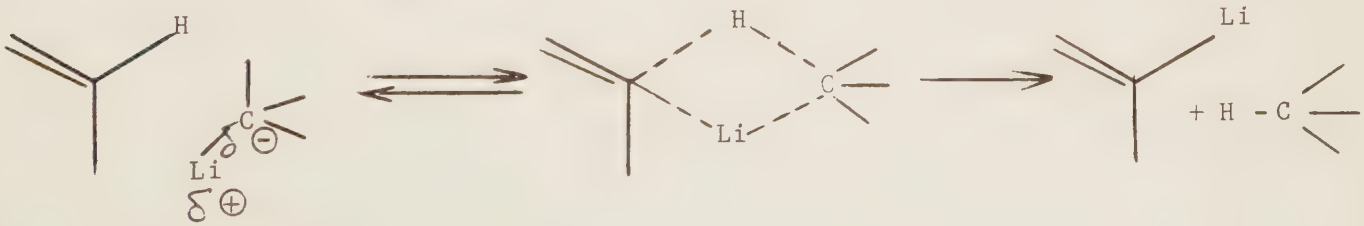


(B)

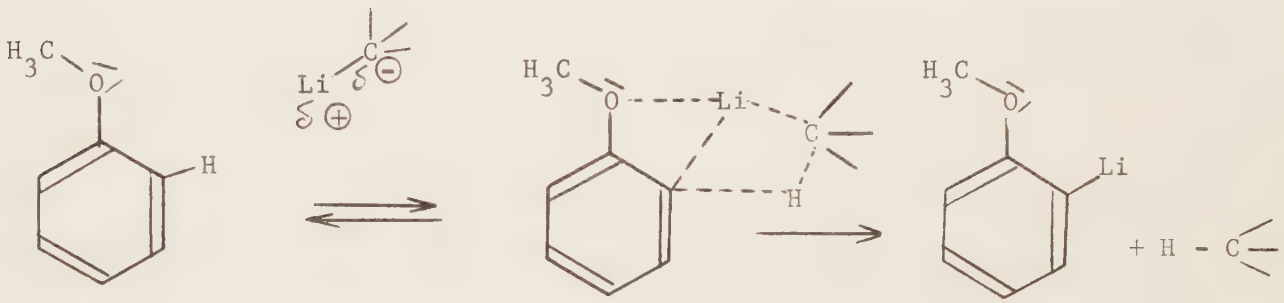
Ces schémas tentent de montrer la complexation du lithium et la différence de solvatation entre l'éther et le THF. Nous supposons que l'éther ne solvate pas (A) ce qui peut expliquer l'insolubilité de (A) dans l'éther.

La formation de ces structures complexes se produit à -60°C et il est probable que c'est à leur niveau que la réaction de métallation se passe à -40°C.

Le mécanisme généralement admis de la métallation est un mécanisme de type push-pull à quatre centres.



C'est ce qu'envisagent BRYCE et SMITH (18) en particulier. D'autres auteurs dont FINNEGAN et ALTSCHULD (19) font intervenir une liaison partielle supplémentaire avec un substituant voisin, ce qui explique selon ces auteurs la prépondérance de la métallation en ortho de certains substituants.



Dans les deux cas le passage par l'état intermédiaire est conditionné par l'approche des deux liaisons carbone-lithium et carbone-hydrogène.

MALLAN et BEBB (20) notent le parallèle entre l'acidité des hydrocarbures et leur facilité de métallation. L'acidité étant en relation avec la polarisation de la liaison carbone-hydrogène, la présence de groupes à forts effets attracteurs favorise la métallation. ROBERTS et CURTIN (21) montrent de leur côté que seuls les effets inducteurs interviennent.

Si l'on admet que l'effet inducteur du fluor dans la fluoro-3 pyridine 2 est nettement supérieur à celui de l'azote, et que ces effets s'atténuent avec le nombre des liaisons, les possibilités de métallation du cycle sont dans l'ordre 2 $>$ 4 $\gg$ 6 : en effet, les effets de fluor et de

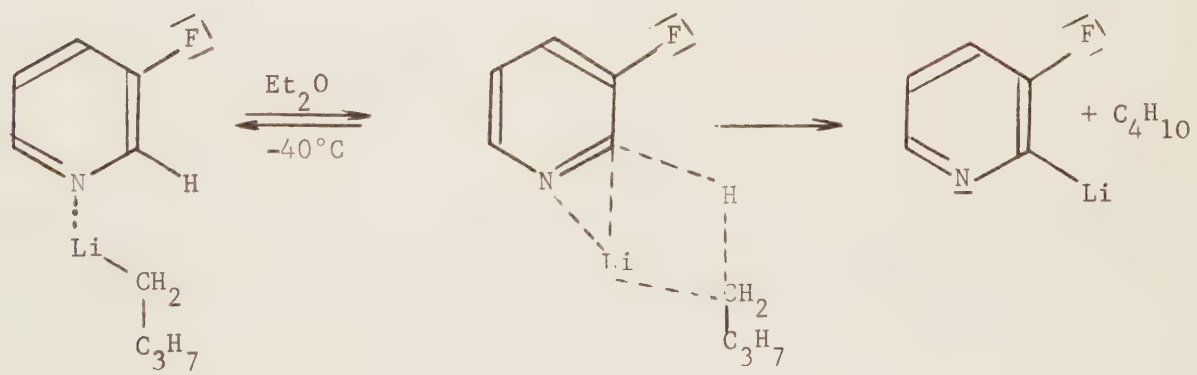
l'azote se conjuguent en 2, en 4 seul intervient l'effet du fluor, alors qu'en 6 l'effet de l'azote est faible.

Pour que la fluoro-3 pyridine 2 puisse se métaller, il est nécessaire qu'il y ait approche des centres réactifs au niveau des complexes (A) et (B) .

Nous pensons que c'est à ce stade que l'orientation de la métallation change en fonction du solvant utilisé.

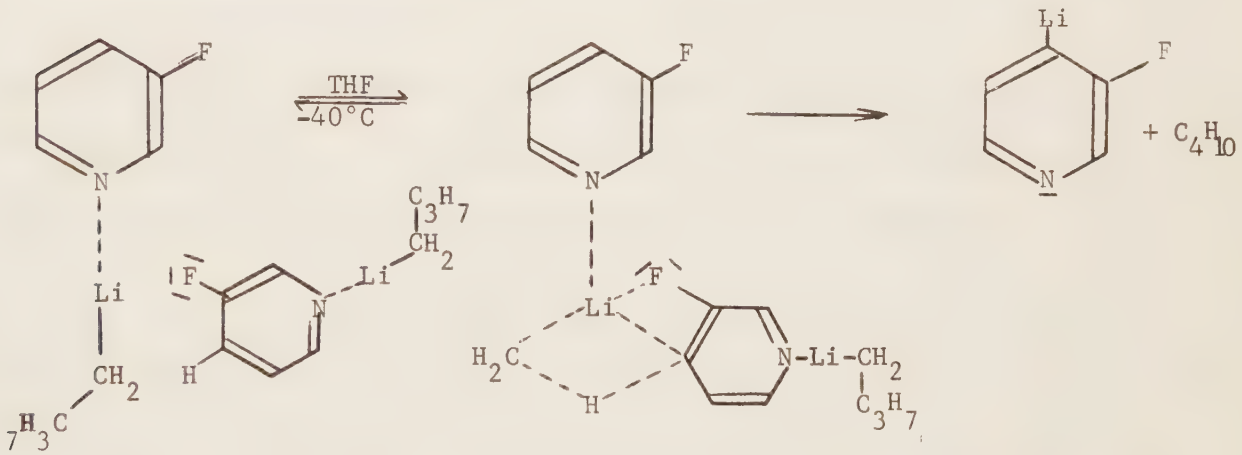
Dans l'éther éthylique la fluoro-3 pyridine 2 réagit sous la forme du complexe (A) dans lequel le lithium est peu encombré par des molécules de solvants. Dans ce cas à l'intérieur même du complexe, les liaisons carbone-hydrogène en ortho de l'azote sont proches de la liaison carbone-lithium du butyllithium et la métallation se produit en 2 sur l'hydrogène le plus acide.

Nous schématisons cette réaction comme suit, sans tenir compte de la complexation du lithium pour simplifier l'écriture :

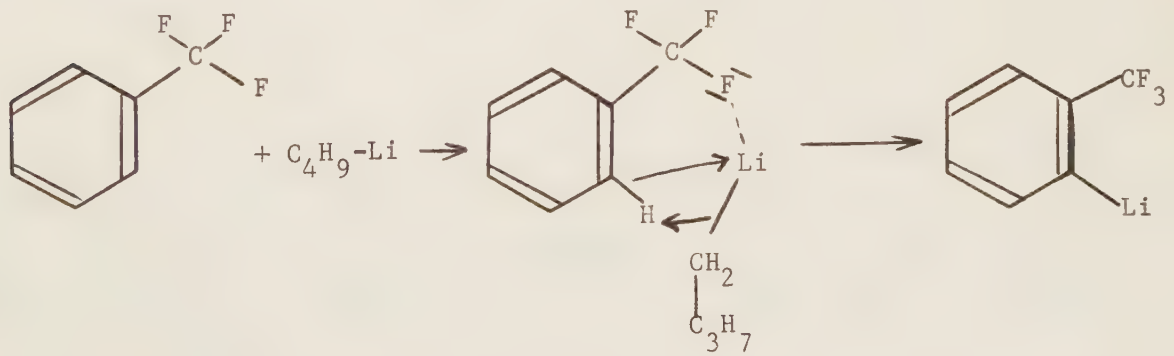


Dans le THF par contre la fluoro-3 pyridine 2 réagit sous la forme du complexe (B) dans lequel la solvatation importante du lithium gêne le rapprochement des liaisons carbone-hydrogène en ortho de l'azote et carbone-lithium du butyllithium. Dans ces conditions la réaction de métallation en 2 est défavorisée.

Il est possible que le fluor intervienne dans l'étape intermédiaire et qu'il y donne une complexation avec le lithium, ce que nous pouvons schématiser comme suit :



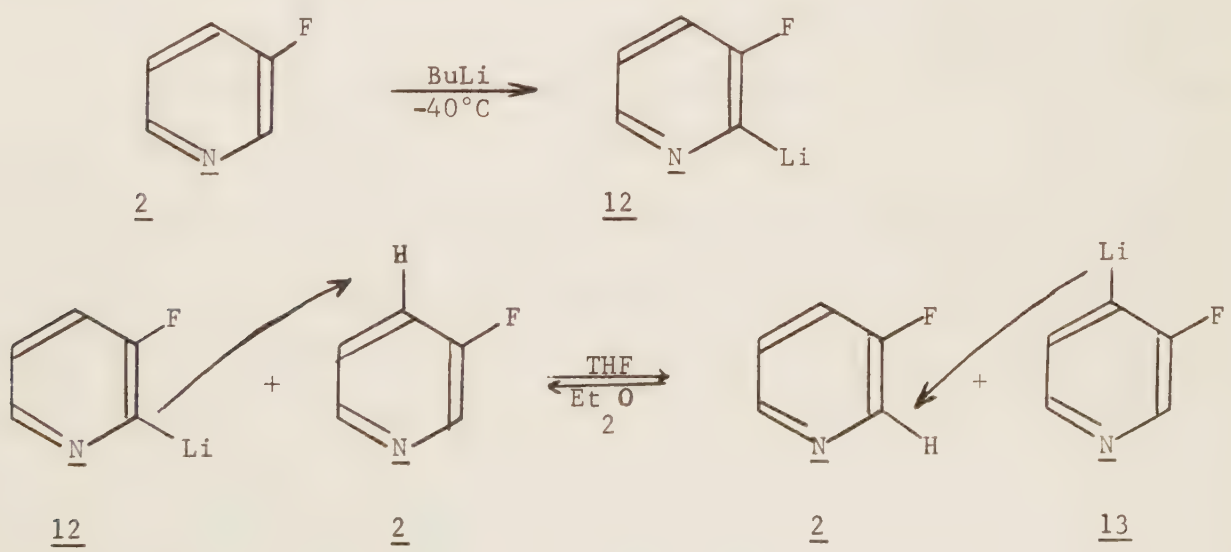
Une telle complexation entre le fluor et le lithium est envisagée par AVERY et MORTON (22) qui expliquent ainsi la métallation en ortho du trifluorométhylbenzène.



La métallation en 4 est pratiquement la seule qui se produise dans le THF car la réaction en 2 est défavorisée. Dans l'éther par contre, la réaction en 2 intramoléculaire sur l'hydrogène le plus acide est prépondérante, mais il y a aussi métallation en 4 selon le schéma précédent.

Dans le cas où le butyllithium n'est pas compléxé par la TMEDA, nous pensons qu'il y a aussi une différence de solvatation entre l'éther et le THF. Toutefois, l'absence de TMEDA doit donner lieu à une moins grande différence d'encombrement au niveau du lithium ce qui peut expliquer la faible régiosélectivité que nous constatons alors.
En ce qui concerne la diminution des rendements globaux de métallation en l'absence de TMEDA, elle est due au fait que l'agent métallant est moins actif lorsque sa liaison carbone-lithium est moins polarisée.

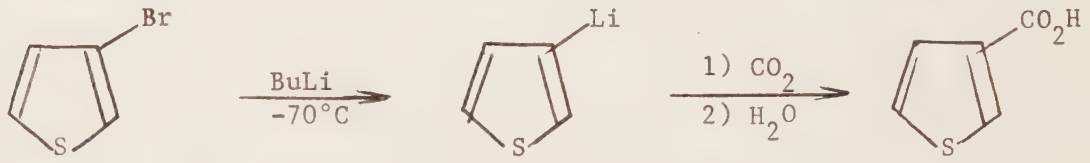
Nous envisageons aussi une autre hypothèse pour expliquer la différence d'orientation de la métallation selon le solvant utilisé. Nous pouvons en effet imaginer la réaction d'une forme lithiée de la fluoro-3 pyridine 2 pouvant conduire à l'autre isomère selon le schéma suivant :



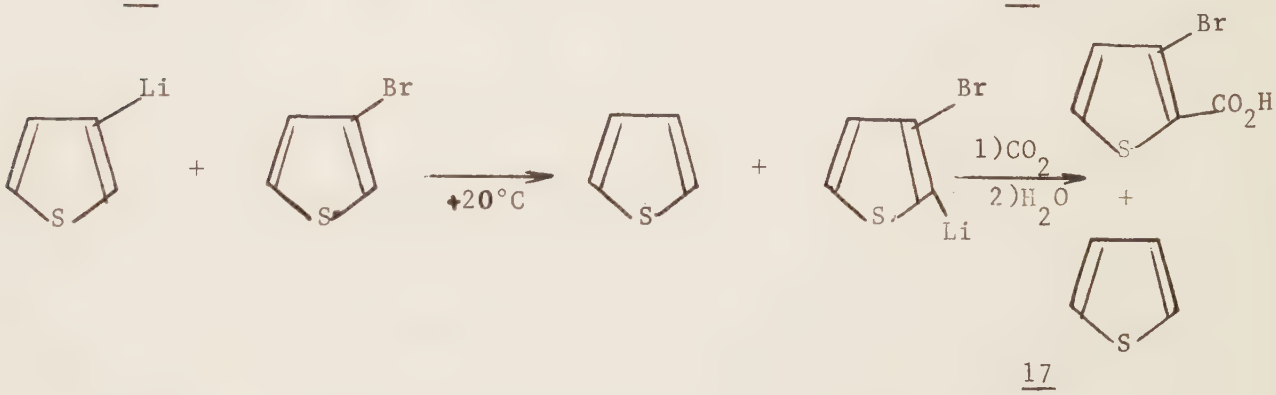
2 12

12 2 2 13

Cette hypothèse est étayée par les résultats obtenus par GRONOWITZ (23) dans la série du thiophène. Cet auteur fait réagir le butyllithium sur le bromo-3 thiophène 15 et il obtient selon les conditions après carbonatation de l'acide-3 thiophène carboxylique 16 et de l'acide-2 bromo-3 thiophène carboxylique 17. GRONOWITZ explique ces résultats par l'existence des deux réactions suivantes :



15 16



17

A 20°C la deuxième réaction est plus rapide que la première, ce qui explique la différence des résultats obtenus en fonction de la température de la réaction.

Dans notre cas une telle réaction doit dépendre des conditions de solvant pour expliquer les résultats expérimentaux. Pour éprouver cette hypothèse nous opérons comme suit :

Nous effectuons la métallation dans l'éther éthylique en présence de TMEDA ce qui conduit à la formation préférentielle de fluoro-3 lithio-2 pyridine 12, et nous ajoutons alors au milieu un gros excès de THF ; ce changement de milieu doit déplacer un éventuel équilibre vers la formation préférentielle de fluoro-3 lithio-4 pyridine 13.

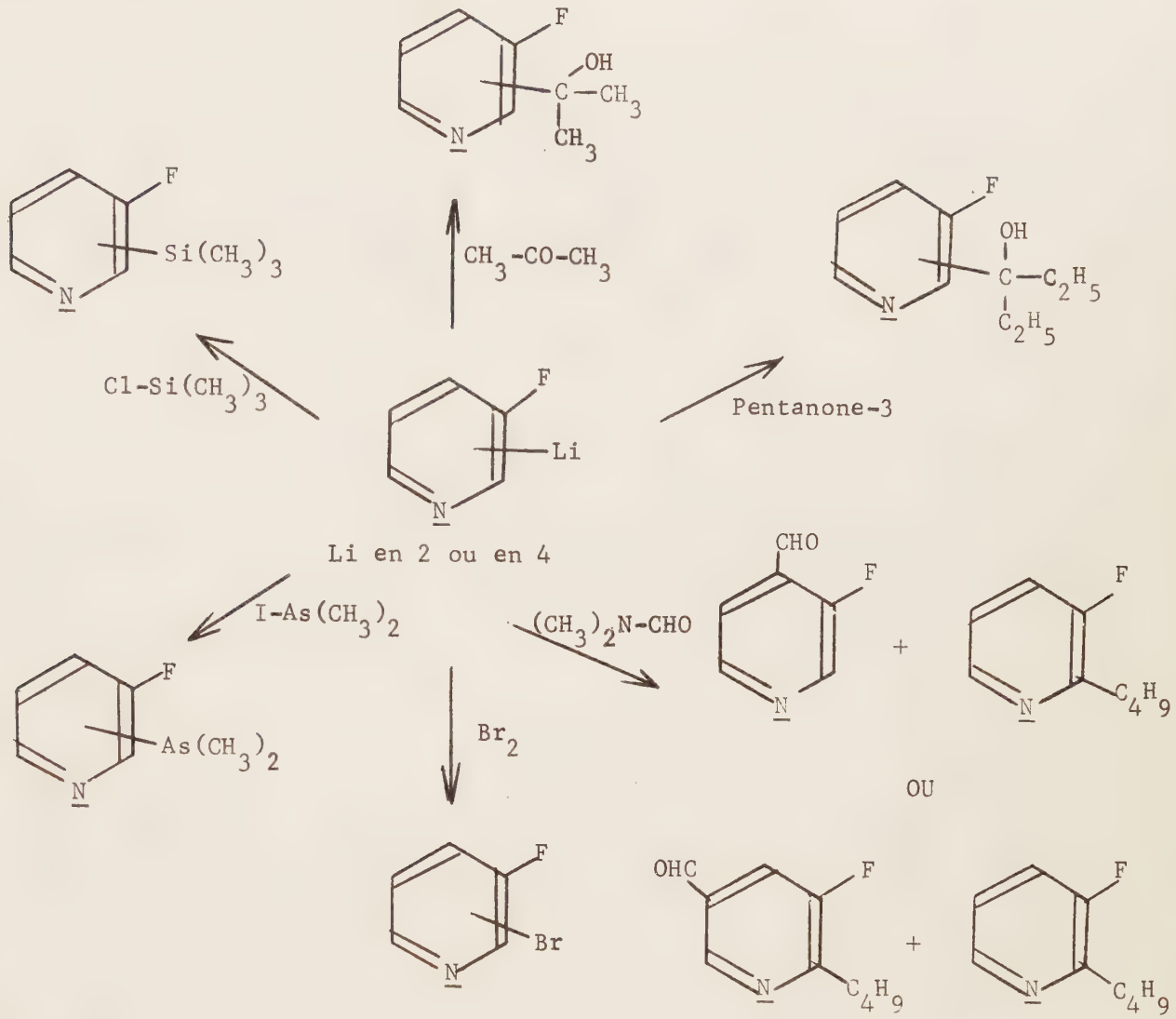
Or les résultats obtenus montrent que le rendement global et les pourcentages de métallation en 2 et en 4 sont exactement les mêmes que lorsque l'on opère sans ajouter de THF.

Nous concluons donc que la formation des fluoropyridyllithiums se fait de façon irréversible et que l'orientation en 2 et en 4 de la métallation se fait dans une étape antérieure.

IV - Action de réactifs électrophiles

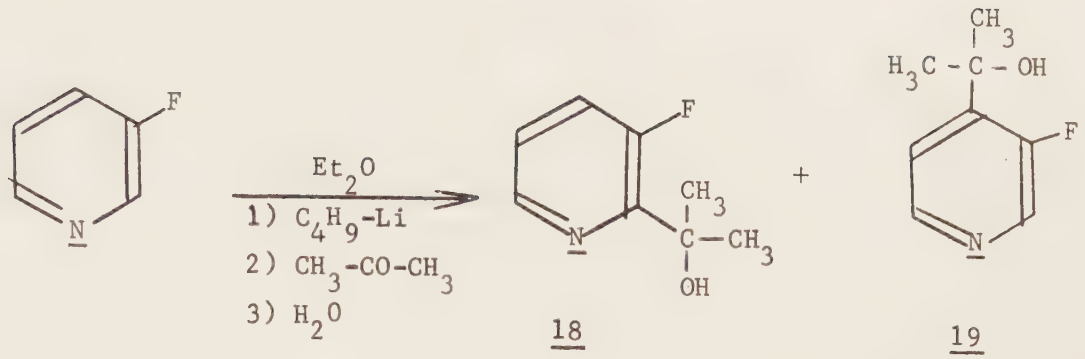
Ayant déterminé les conditions optimales de métallation de la fluoro-3 pyridine 2 par le butyllithium à -40°C, nous exploitons les possibilités de cette réaction dans le domaine de la synthèse. Par action des dérivés lithiés en 2 et en 4 de la fluoro-3 pyridine 2 avec divers réactifs électrophiles, nous pouvons accéder à des dérivés de substitutions en 2 ou en 4 de la fluoro-3 pyridine 2 simplement en changeant de solvant.

Nous présentons sous forme d'un schéma les différents produits obtenus :



1) Acétone

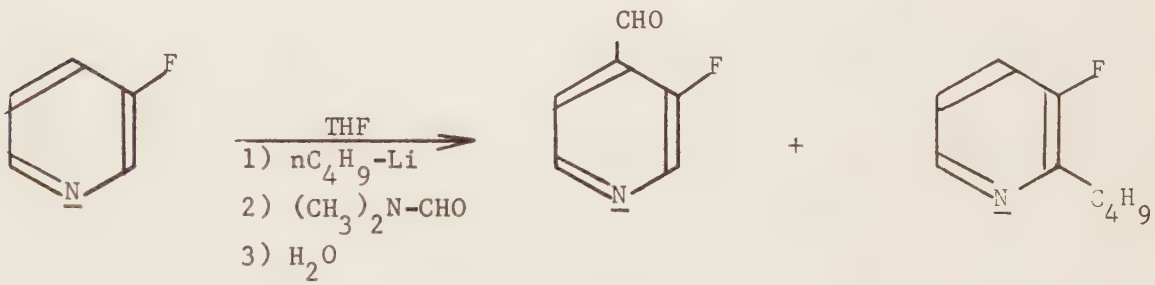
Après avoir métallé la fluoro-3 pyridine 2 dans l'éther éthylique, par action de l'acétone, nous formons la (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-2 fluoro-3 pyridine 18 avec un rendement de 25 % et la (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-4 fluoro-3 pyridine 19 avec un rendement de 15 %.



18 19

2) Diméthylformamide

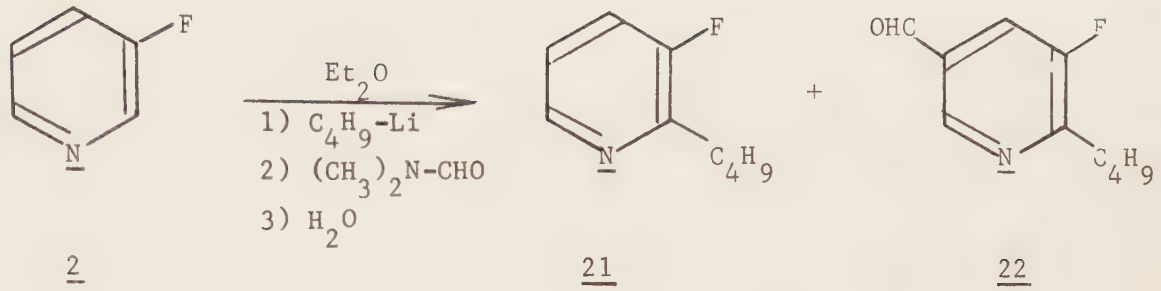
a) dans le THF : En faisant réagir le diméthylformamide sur les dérivés lithiés formés dans le THF, nous avons pû obtenir 50 % de fluoro-3 formyl-4 pyridine 20 et 10 % de butyl-2 fluoro-3 pyridine 21.



2 20 21

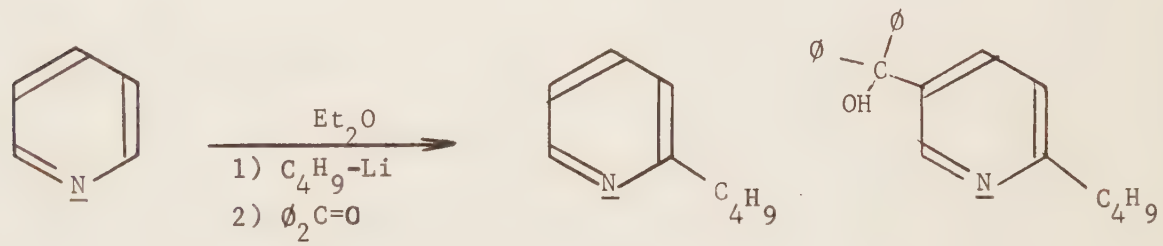
La formation de butyl-2 fluoro-3 pyridine 21 s'explique par le fait que lors du réchauffement du milieu avant hydrolyse, le butyllithium en excès s'additionne sur la fluoro-3 pyridine 2 qui n'a pas été métallée.

b) dans l'éther éthylique : En opérant dans l'éther éthylique, on obtient 15 % de butyl-2 fluoro-3 pyridine 21 et 10 % de butyl-2 fluoro-3 formyl-5 pyridine 22.



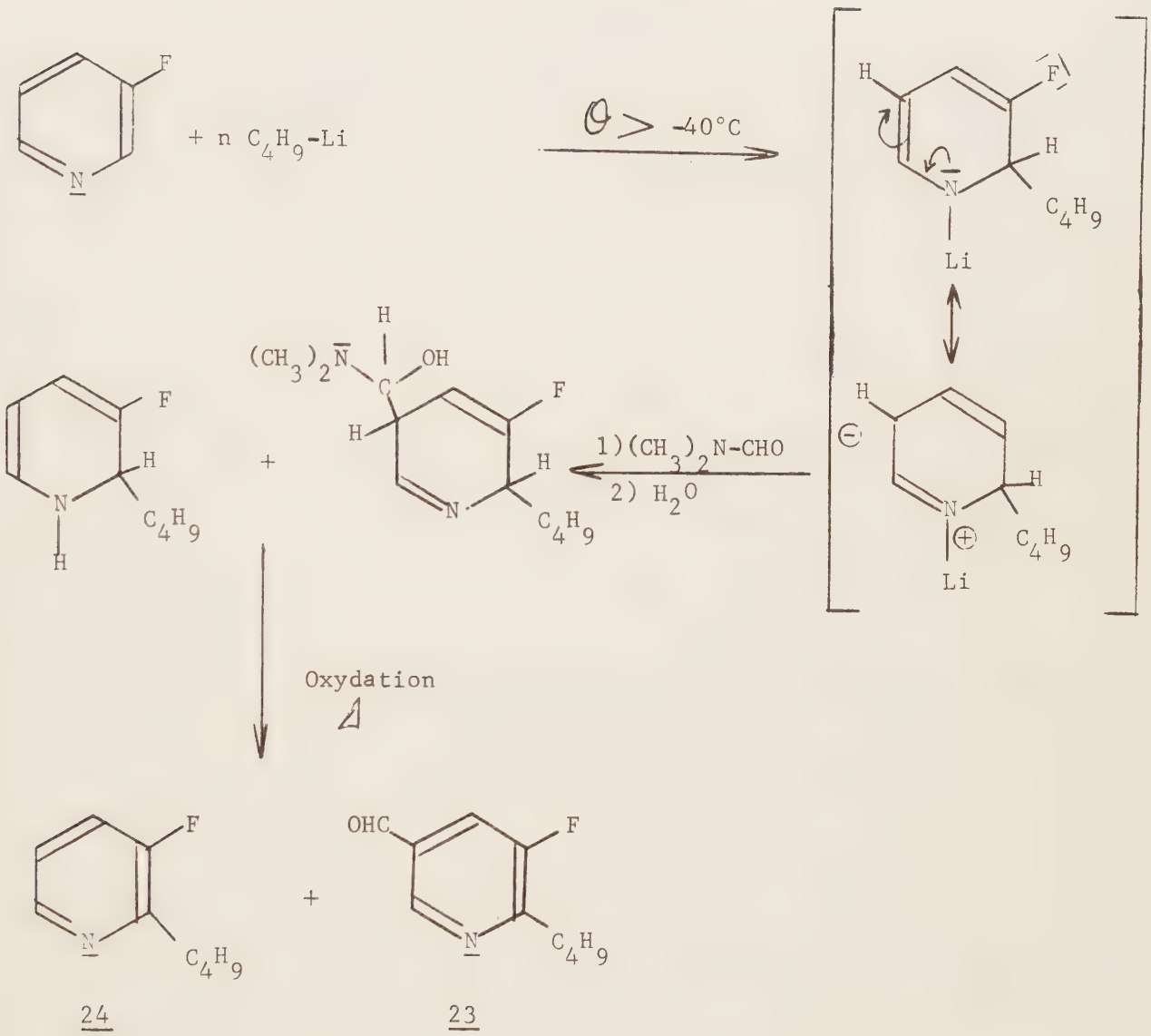
2 21 22

Une réaction de ce type a été décrite par LEVINE et KADUNCE (24) qui par action du butyllithium sur la pyridine et addition de benzophénone isolent de la butyl-2 (phényl-1 hydroxy-1 benzyl)-5 pyridine 23 et de la butyl-2 pyridine 24.



24 23

Ces auteurs proposent un mécanisme précis que l'on peut appliquer à la réaction précédente.

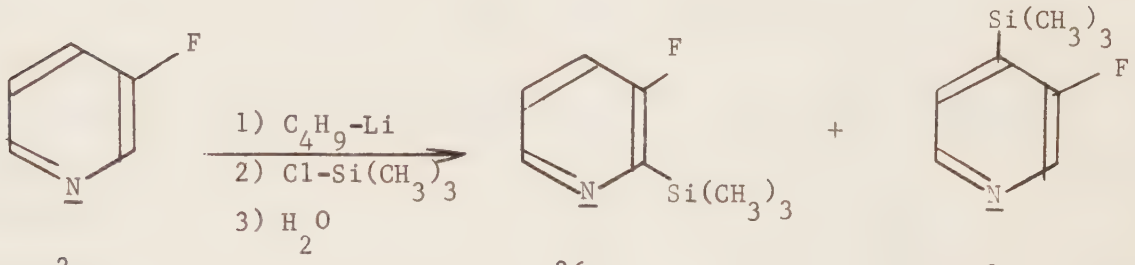


24 23

L'absence de fluoro-3 formyl-2 pyridine 25 s'explique par le fait que la fluoro-3 lithio-2 pyridine 12 intermédiaire voit la charge partielle négative du carbone en 2 diminuée par l'effet attracteur de l'azote, ce qui en affaiblit la réactivité.

3) Chlorotriméthylsilane

Après métallation à -40°C de la fluoro-3 pyridine 2 par le butyllithium, nous faisons réagir le chlorotriméthylsilane toujours à -40°C. Nous synthétisons ainsi la fluoro-3 triméthylsilyl-2 pyridine 26 et la fluoro-3 triméthylsilyl-4 pyridine 27.



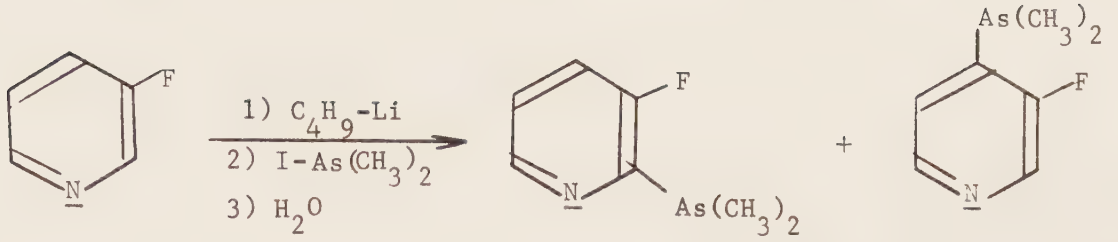
2 26 27

Solvant	Rendement isomère en 2 26	Rendement isomère en 4 27
Ether/TMEDA	50 %	16 %
THF/TMEDA	0 %	75 %

Les résultats sont assez voisins de ceux obtenus avec la pentanone-3.

4) Diméthyliodoarsine

Par réaction des dérivés lithiés de la fluoro-3 pyridine 2 avec la diméthyliodoarsine nous obtenons la diméthylarsino-2 fluoro-3 pyridine 28 et la diméthylarsino-4 fluoro-3 pyridine 29.



2 28 29

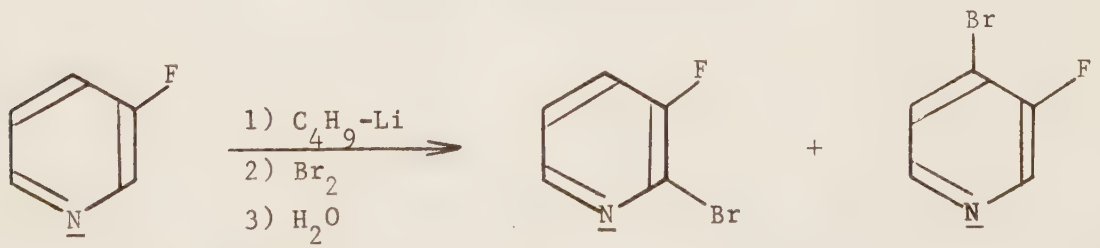
Selon le solvant utilisé, les résultats ont été les suivants :

Solvant	Rendement isomère en 2 (28)	Rendement isomère en 4 (29)
Ether/TMEDA	54 %	10 %
THF/TMEDA	4 %	67 %

Si les proportions concordent avec les résultats précédents, nous isolons dans le THF une faible quantité de produit de métallation en 2.

5) Brome

Par action du brome après métallation, nous pouvons isoler la bromo-2 fluoro-3 pyridine 7 et la bromo-4 fluoro-3 pyridine 8.



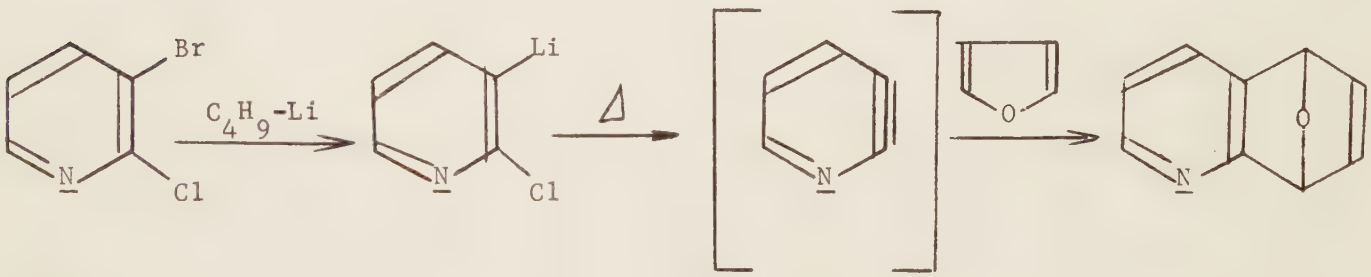
2 7 8

Solvant	Rendement isomère en 2 (7)	Rendement isomère en 4 (8)
Ether	5 %	20 %
THF	25 %	8 %

V - Formation des pyridynes

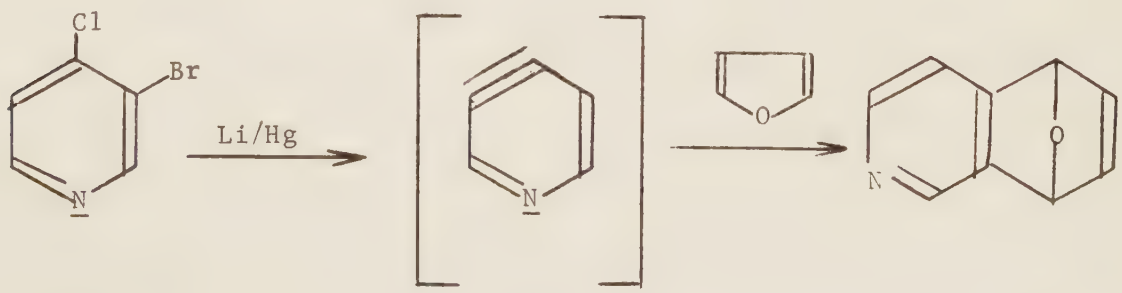
Ayant montré l'intérêt de la réaction de métallation de la fluoro-3 pyridine 2 au point de vue de la synthèse, nous avons ensuite cherché à synthétiser les formes pyridynes à partir des orthofluorolithio-pyridines.

L'existence des pyridynes-2,3 30 et -3,4 31 a déjà été démontrée en particulier par COOK et WAKEFIELD (25) qui forment la pyridyne -2,3 30 à partir de la bromo-3 chloro-2 pyridine 32 et qui la piège par le furanne avec un rendement de 31 %.



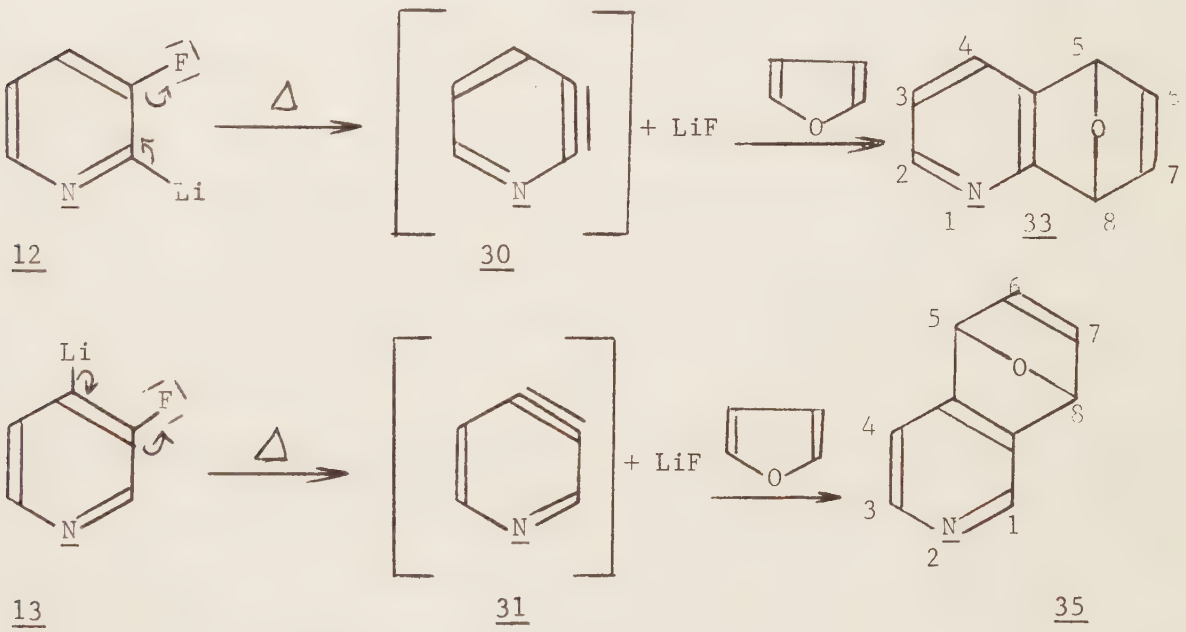
32 30 33

KAUFFMAN et BOETTCHER (26) accèdent à la pyridyne-3,4 31 à partir de la bromo-3 chloro-4 pyridine 34 et la piège par réaction de Diels-Alder avec le furanne.



34 31 35

Les pyridynes-2,3 et -3,4 sont formées à partir d'ortho-halogénolithiopyridines par réchauffement du milieu réactionnel. La métallation de la fluoro-3 pyridine 2 nous permet de préparer plus facilement et assez sélectivement la fluoro-3 lithio-2 pyridine 12 et la fluoro-3 lithio-4 pyridine 13. Nous pouvons donc espérer accéder aux pyridynes-2,3 et -3,4 et les piéger par réaction de Diels-Alder avec le furanne selon le schéma suivant :



Après avoir formé les dérivés lithiés à -40°C pendant 1/2 heure soit dans l'éther éthylique soit dans le THF, nous ajoutons du furanne en excès avant de laisser remonter la température.

Les résultats montrent que quelque soit le solvant utilisé, nous isolons l'endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 35, mais pas l'endoxo-5,8 dihydro-5,8 quinoléine 33.

Notons que dans l'éther éthylique, nous isolons aussi de la butyl-2 fluoro-3

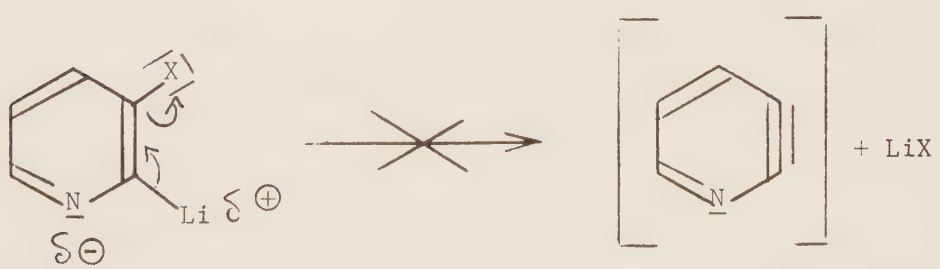
pyridine 24 probablement due à l'addition de butyllithium sur la fluoro-3 pyridine 2 non métallée.

Solvant	Rendement en endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 35
Ether	20 %
THF	15 %

En isolant l'endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 35 nous avons la preuve qu'il y a eu formation de la pyridyne-3,4 31, à partir de la fluoro-3 lithio-4 pyridine 13 et cela dans l'éther comme dans le THF puisque dans les deux cas il y a formation de ce dérivé lithié.

Par contre, nous n'isolons pas d'adduit de la pyridyne-2,3 30 comme nous aurions pu nous y attendre et à cet égard deux hypothèses peuvent être envisagées.

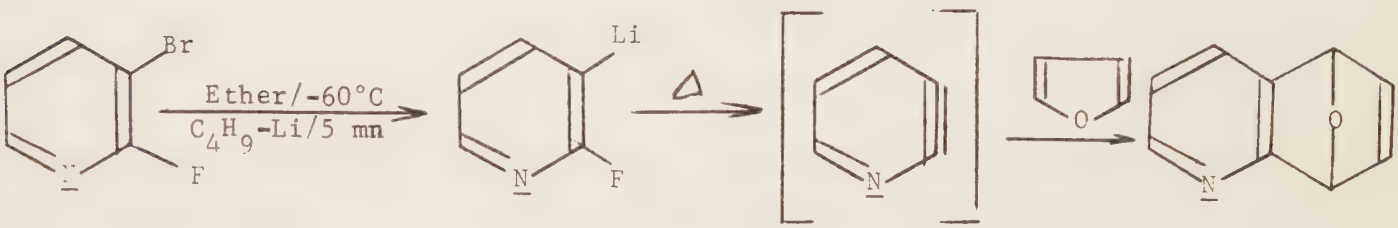
La première est envisagée par KAUFFMAN (27) qui pense que la pyridyne-2,3 30 ne peut pas se former à partir d'une halogéno-3 lithio-2 pyridine 36 car la charge partielle négative du carbone en 2 est fortement attirée par l'azote et n'entraîne pas l'élimination de l'halogène.



36 30

La seconde hypothèse consiste à envisager la formation de la pyridyne-2,3 30 et à supposer que celle-ci ne donne pas de réaction de cycloaddition avec un diène. FLEET et FLEMING ont essayé de le vérifier (28).

Cette deuxième possibilité est en contradiction avec les résultats obtenus par MALLET (6) avec la bromo-3 fluoro-2 pyridine 37.

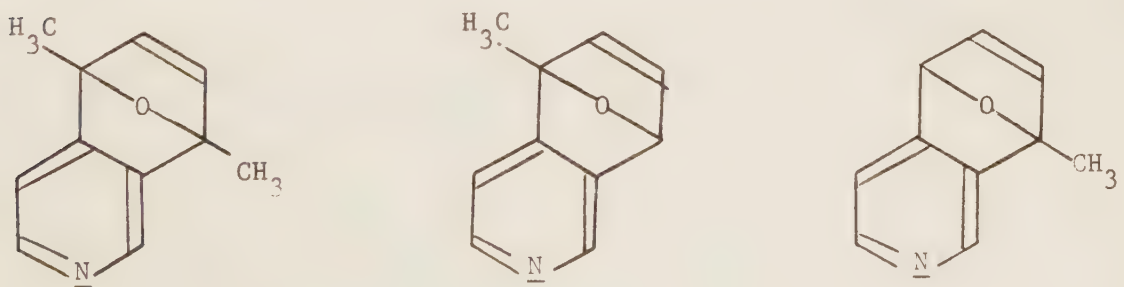


37 38 30 33

Les conditions opératoires de MALLET (6) étant très voisines des nôtres, nous pensons pour notre part que si nous n'isolons pas d'endoxo-5,8 dihydro-5,8 quinoléine 33, c'est parce que la pyridyne-2,3 30 ne se forme pas pour les raisons citées plus haut.

Par action d'autres dienes furanniques, nous isolons d'autres adduits.

Avec le diméthyl-2,5 furanne nous obtenons 12 % de diméthyl -5,8 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 39. Le méthyl-2 furanne nous permet d'isoler avec un rendement de 14 % un mélange équimolaire de méthyl-5 endoxo-5,9 dihydro-5,8 isoquinoléine 40 et de méthyl-8 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 41.



39 40 41

La métallation de la fluoro-3 pyridine 2 est bien une voie facile d'accès à la pyridyne-3,4 31 ce qui confirme l'intérêt de cette réaction.

En conclusion, nous avons montré qu'il est possible de métaller la fluoro-3 pyridine 2. L'effet inducteur important du fluor permet la métallation des sommets 2 et 4 et nous avons déterminé que cette réaction est optimale à -40°C avec le complexe butyllithium-TMEDA.

Nous avons mis en évidence l'influence capitale du solvant sur la régiosélectivité de la métallation. En effet, un changement de la basicité du solvant oriente la réaction de façon assez préférentielle soit en 2 soit en 4. Nous proposons à ce sujet une explication en accord avec les études de structure du butyllithium les plus récentes.

Nous avons ensuite souligné l'intérêt de cette réaction en tant que nouvelle voie de synthèse dans la série de la pyridine. A partir de la fluoro-3 pyridine 2, après métallation, nous pouvons en effet par réaction avec des composés électrophiles, obtenir des dérivés de substitution de la fluoro-3 pyridine 2 en 2 ou en 4 selon le solvant employé. Pour obtenir ces mêmes composés il faudrait procéder par échange métal-halogène à partir de deux orthobromofluoropyridines différentes et difficilement accessibles au point de vue de la synthèse. L'intérêt de notre méthode se situe donc au niveau de la simplicité de sa mise en oeuvre ainsi qu'à celui de sa souplesse d'utilisation.

De plus la métallation de la fluoro-3 pyridine 2 permet d'obtenir facilement la pyridyne-3,4 31.

C - METALLATION DE L'ETHOXY-3 PYRIDINE

Pour généraliser l'intérêt de la réaction de métallation, nous essayons de l'appliquer à un cycle pyridinique différemment substitué. L'effet attracteur important du fluor nous permettant de métaller la fluoro-3 pyridine 2 nous pensons que des résultats comparables doivent être obtenus avec l'éthoxy-3 pyridine 3.

Alors que dans le cas de la fluoro-3 pyridine 2 nous pouvions démarrer nos essais par analogie avec les travaux effectués sur le fluorobenzène, il n'en va pas de même avec l'éthoxy-3 pyridine 3. En effet les éthers aromatiques du type de l'anisole sont métallés avec d'excellents rendements mais à température ambiante, voire même plus élevée (29).
Nous essayons donc d'appliquer la même méthode que pour la fluoro-3 pyridine 2.

Après avoir montré que la métallation de l'éthoxy-3 pyridine 3 est possible, nous déterminons les conditions optimales de cette réaction et nous exploitons cette voie de synthèse par action de quelques réactifs électrophiles.

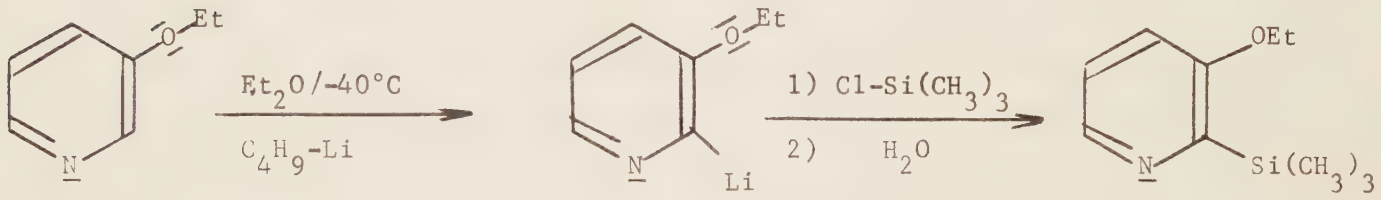
I - Possibilité et conditions de métallation

Nous envisageons la métallation de l'éthoxy-3 pyridine 3 par le complexe butyllithium-TMEDA dans l'éther éthylique.
L'éthoxy-3 pyridine 3 est additionnée à une solution éthérée du complexe butyllithium-TMEDA refroidie à -60°C, puis le milieu est réchauffé 1/2 heure

à -40°C. Le réactif alors utilisé est le chlorotriméthylsilane qui donne des rendements plus importants que les dérivés carbonylés.

Dans ces conditions nous isolons l'éthoxy-3 triméthylsilyl-2 pyridine 42 avec un rendement de 42 %. Nous récupérons par ailleurs l'éthoxy-3 pyridine 3 qui n'a pas réagi.

La métallation a donc été possible puisque nous piègeons l'éthoxy-3 lithio-2 pyridine 43 par le chlorotriméthylsilane.



3 43 42

La même réaction effectuée dans le THF nous permet d'obtenir l'éthoxy-3 triméthylsilyl-2 pyridine 42 avec un rendement de 87 %. Nous effectuerons donc la métallation de l'éthoxy-3 pyridine 3 par le butyllithium à -40°C dans le THF en présence de TMEDA.

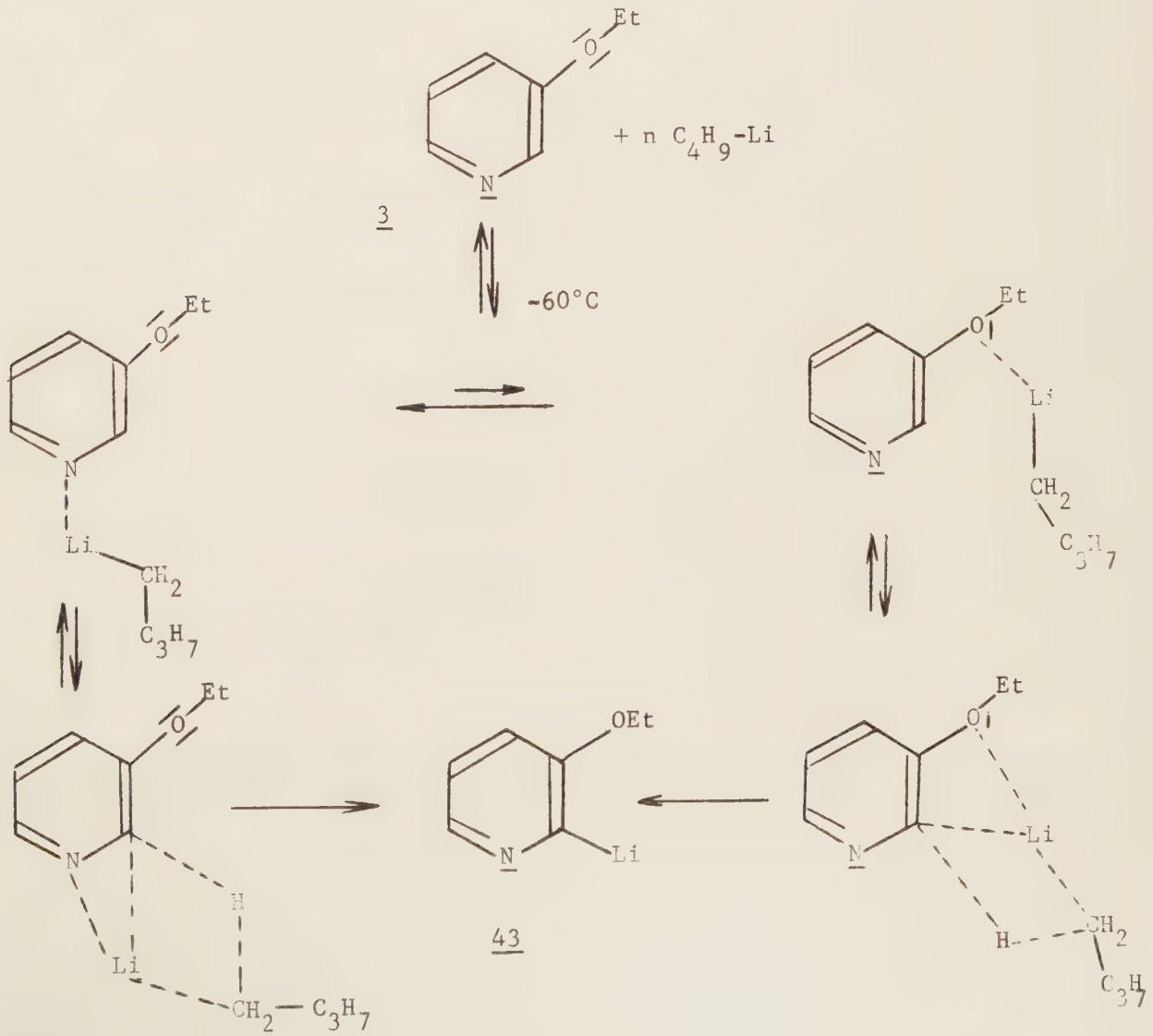
II - Interprétation des résultats

Nous constatons que contrairement au cas de la fluoro-3 pyridine 2, le sommet en 4 n'est pas lithié. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'effet inducteur négatif du groupement éthoxylé, nettement infé-

rieur à celui du fluor, n'active pas suffisamment le sommet 4. En 2 par contre les effets conjugués du groupement éthoxylé et de l'azote permettent l'attaque du butyllithium.

Dans ce cas, la différence des résultats obtenus dans l'éther et dans le THF, n'est qu'une différence de rendement. Dans le THF, plus polaire, la liaison carbone-lithium du butyllithium est plus activée et le rendement de la réaction est meilleur.

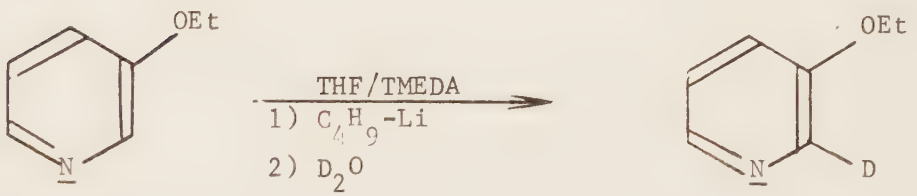
Nous avons déjà envisagé la formation d'un complexe entre la pyridine et le lithium du butyllithium à -60°C, mais nous pouvons noter que dans le cas de l'éthoxy-3 pyridine 3 l'oxygène peut aussi donner lieu à une coordinance. Il peut y avoir deux schémas réactionnels :



III - Action de réactifs électrophiles

Ayant déterminé les conditions optimales de la métallation de l'éthoxy-3 pyridine 3, nous exploitons cette voie de synthèse. Pour cela, nous faisons réagir l'éthoxy-3 lithio-2 pyridine 43 avec différents réactifs électrophiles à -40°C.

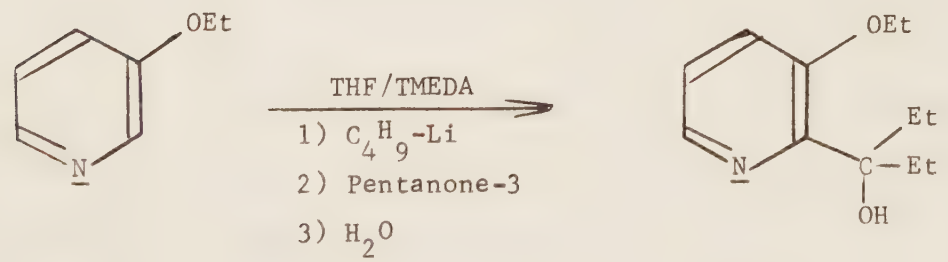
1) Eau lourde



3 44

Le rendement en deutério-2 éthoxy-3 pyridine 44 est de 70 %.

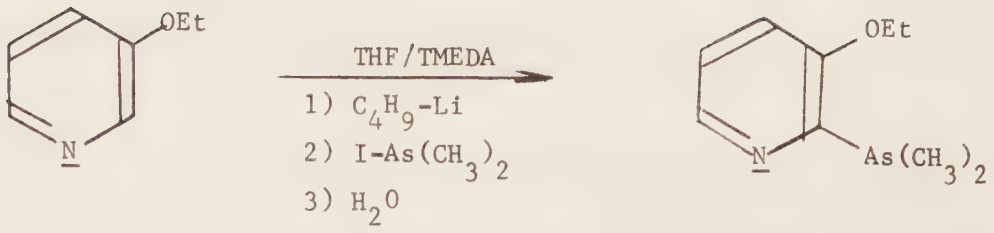
2) Pentanone-3



3 45

Le rendement en (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 éthoxy-3 pyridine 45 est de 40 %.

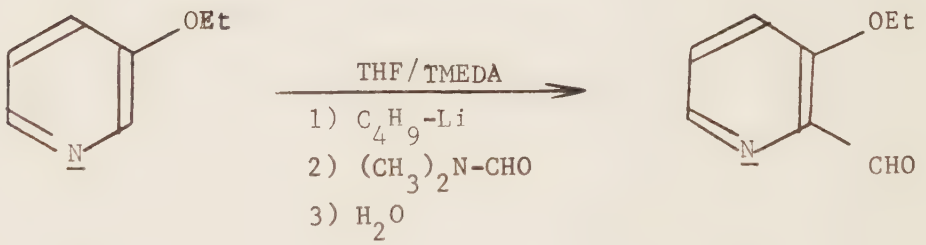
3) Diméthyliodoarsine



3 46

Nous isolons la diméthylarsino-2 éthoxy-3 pyridine 46 avec un rendement de 65 %.

4) Diméthylformamide



3 47

Nous obtenons l'éthoxy-3 formyl-2 pyridine 47 avec un rendement de 27 %.

Il faut noter que l'éthoxy-3 lithio-2 pyridine 42 réagit avec le diméthylformamide alors que cette réaction s'est révélée négative dans le cas de la fluoro-3 lithio-2 pyridine 12.

Il est probable que dans le cas de l'éthoxy-3 lithio-2 pyridine 42 la charge partielle négative en 2 est moins délocalisée par l'effet attracteur de l'azote et du groupement éthoxylé.

En conclusion, nous obtenons avec l'éthoxy-3 pyridine 3 des résultats ressemblants à ceux donnés par la fluoro-3 pyridine 2. Toutefois, la différence entre les effets inducteurs du fluor et du groupement éthoxylé limite cette similitude.

La métallation de l'éthoxy-3 pyridine 3 par le complexe butyllithium-TMEDA à -40°C confirme l'intérêt de cette voie nouvelle de synthèse en série pyridinique.

Par action de divers réactifs électrophiles, nous pouvons accéder à des dérivés nouveaux. Il faut remarquer que les essais de formation de la pyridyne-2,3 30 se sont révélés négatifs, ce qui est normal.

Deuxième Partie

METALLATION DE LA FLUORO-4 ET DE LA FLUORO-2 PYRIDINE.

La métallation du cycle pyridinique ayant donné des résultats très intéressants dans le cas de la fluoro-3 pyridine 2, nous poursuivons nos travaux en appliquant cette réaction à la fluoro-4 pyridine 48 et à la fluoro-2 pyridine 49.

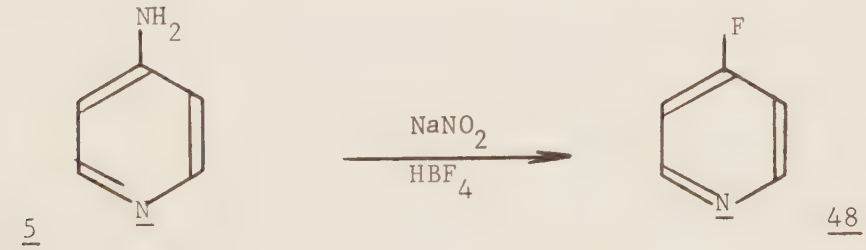
Après avoir décrit la synthèse de ces deux dérivés ainsi que celle de la bromo-3 fluoro-4 pyridine 50, nous étudions la métallation de la fluoro-4 48 puis celle de la fluoro-2 pyridine 49.

A - SYNTHESE DES PRODUITS DE DEPART

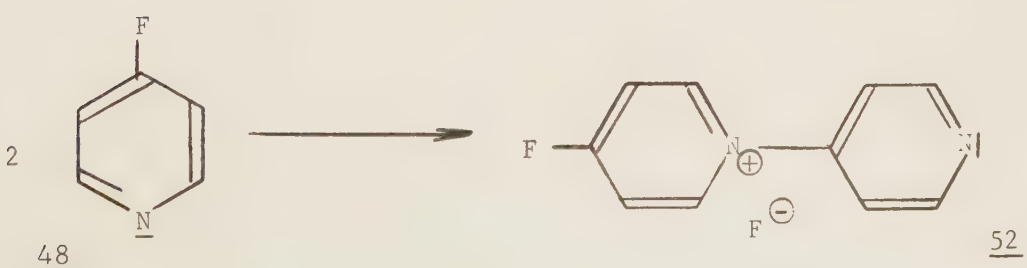
I - Synthèse de la fluoro-4 pyridine

WIBAUT et HOLMES-KAMMINGA (30) ont essayé de la synthétiser à partir de l'amino-4 pyridine 41 mais ils ne peuvent l'obtenir que sous forme de chlorhydrate de fluoro-4 pyridinium.

Nous reprenons leurs essais pour essayer d'isoler le produit pur et nous constatons qu'en présence d'eau, d'oxygène ou en milieu concentré, la fluoro-4 pyridine 48 se transforme très rapidement en fluorure de fluoro-4 N-pyridyl-4 pyridinium 52 comme l'avait montré WIBAUT et HOLMES-KAMMINGA (30).



5 48

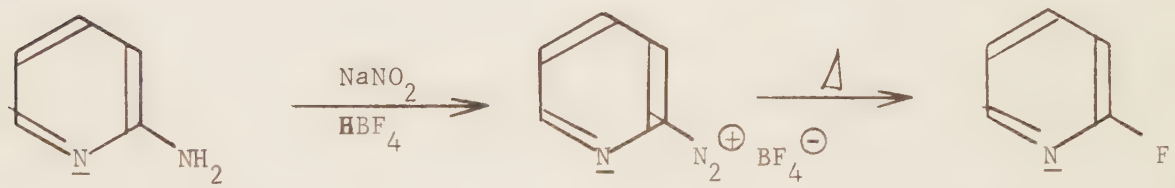


2 48 52

Pour éviter cette dimérisation de la fluoro-4 pyridine 48 nous opérons avec beaucoup de précautions lorsque la fluoro-4 pyridine 48 est formée. C'est ainsi que nous travaillons à froid rapidement en milieu aqueux et sous azote en milieu anhydre. Nous isolons et nous analysons ainsi la fluoro-4 pyridine 48 que nous conservons dans de bonnes conditions en solution éthérée à -25°C.

II - Synthèse de la fluoro-2 pyridine

Ce dérivé est obtenu selon la méthode de ROE et HAWKINS (31) par diazotation de l'amino-2 pyridine 53 dans l'acide fluoborique.

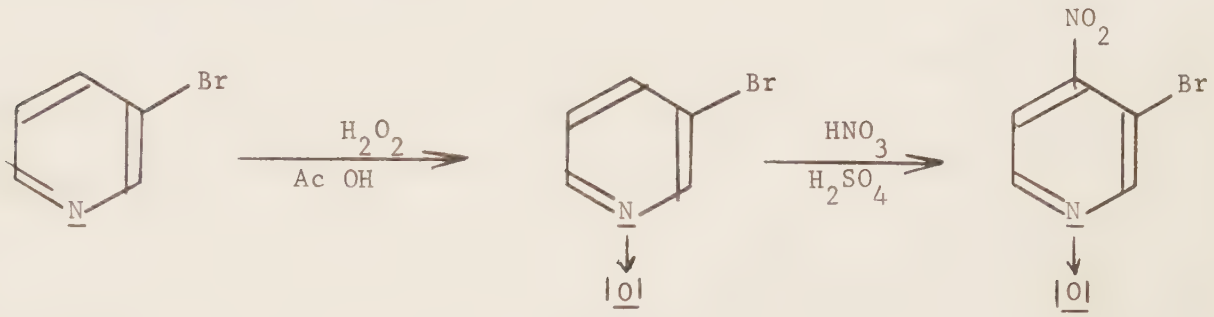


53 49

III - Synthèse de la bromo-3 fluoro-4 pyridine

Une des méthodes de synthèse possibles et celle qui a le plus de chance de réussir, consiste à diazoter l'amino-4 bromo-3 pyridine 54 en milieu fluoborique.

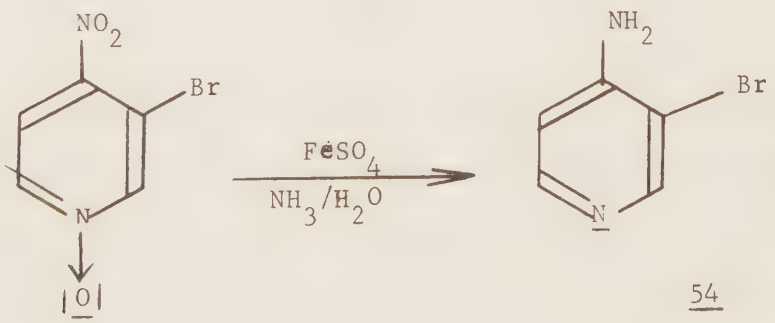
Nous préparons l'amino-4 bromo-3 pyridine 54 selon la méthode de DEN HERTOG et OVERHOFF (32).



55 56 57

Les auteurs opérant sur de faibles quantités réduisent la bromo-3 nitro-4 pyridine N-oxyde 57 par le fer dans l'acide acétique, ce qui leur permet d'obtenir l'amino-4 bromo-3 pyridine 54.

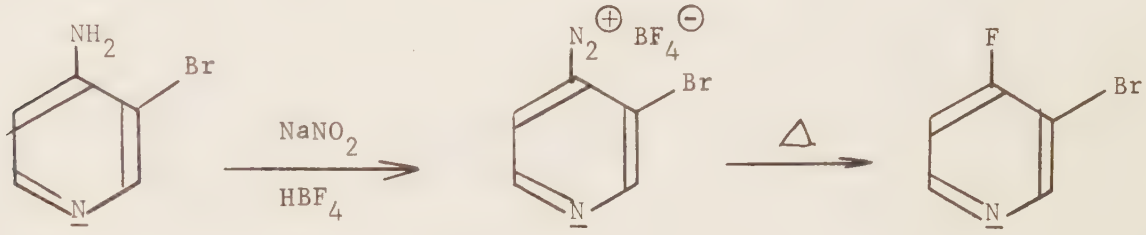
Cette méthode présentant de grosses difficultés au niveau de l'extraction du produit final, nous préférons la réduction par le sulfate ferreux en milieu ammoniacal décrite par TALIK et TALIK (8).



57 54

Nous obtenons ainsi l'amino-4 bromo-3 pyridine 54 avec un rendement de 53 % par rapport à la bromo-3 pyridine 55 de départ.

Par diazotation de l'amino-4 bromo-3 pyridine 54 par le nitrite de sodium dans l'acide fluoborique et décomposition à 60°C du sel de diazonium, dans les mêmes conditions que pour la fluoro-4 pyridine 48, nous obtenons la bromo-3 fluoro-4 pyridine 58 avec un rendement de 10 %. Le produit est instable, mais nous pouvons néanmoins l'analyser et le conserver en solution éthérée à -25°C.



54 58

B - METALLATION DE LA FLUORO-4 PYRIDINE

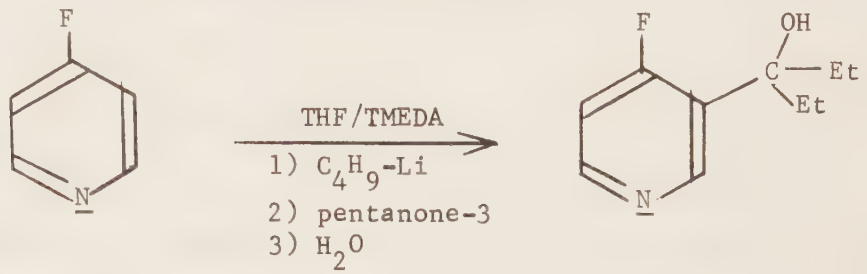
Nous montrons d'abord la possibilité de métallation de la fluoro-4 pyridine 48 et nous vérifions la position d'attaque sur le cycle pyridinique. Nous exploitons ensuite cette voie de synthèse par action de réactifs électrophiles.

I - Possibilité de métallation

La métallation de la fluoro-4 pyridine 48 est faite dans le THF en présence de TMEDA.

La fluoro-4 pyridine 48 est ajoutée à une solution du complexe butyllithium-TMEDA refroidie à -60°C. Après 1/4 d'heure à -60°C, la solution est réchauffée 1/2 heure à -40°C avant d'ajouter un réactif électrophile, puis le milieu est hydrolysé à 0°C.

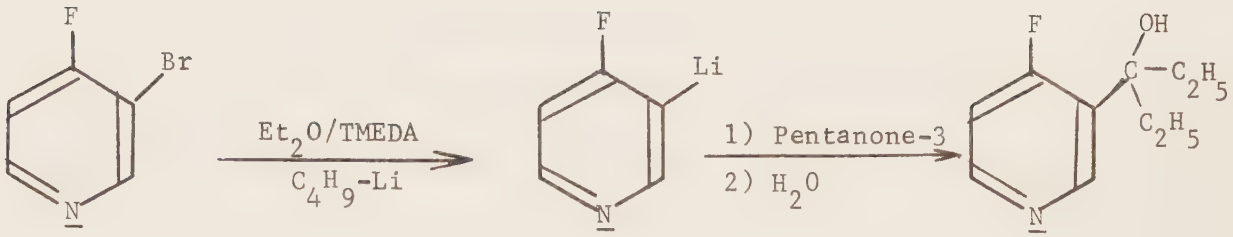
Par action de la pentanone-3 nous isolons l'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-4 pyridine 59 avec un rendement de 65 %.



48 59

La position de métallation est déduite du spectre de RMN de l'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-4 pyridine 59, mais nous la vérifions par synthèse univoque de ce dérivé.

C'est dans ce but que nous avons synthétisé une nouvelle orthobromofluoropyridine, la bromo-3 fluoro-4 pyridine 58. Par échange métal-halogène à -60°C dans l'éther éthylique entre la bromo-3 fluoro-4 pyridine 58 et le butyllithium, nous formons la fluoro-4 lithio-3 pyridine 60 qui par réaction avec la pentanone-3 nous permet d'obtenir l'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-4 pyridine avec un rendement de 85 %.



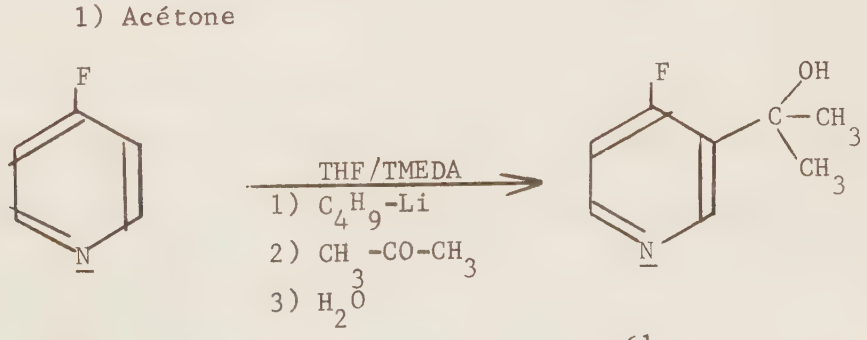
58 60 59

Nous montrons par cette réaction que le cycle pyridinique est bien métallé en 3 en ortho du fluor.

En comparant la métallation directe de la fluoro-4 pyridine 48 et l'échange métal-halogène sur la bromo-3 fluoro-4 pyridine 58 nous soulignons à nouveau le grand intérêt de la réaction de métallation. La métallation directe permet d'utiliser des produits de départ beaucoup plus facilement accessibles, et avec des rendements globaux dix fois supérieurs.

II - Action de réactifs électrophiles

Nous exploitons cette voie nouvelle de synthèse par action de réactifs électrophiles sur la fluoro-4 lithio-3 pyridine 60, obtenue par métallation de la fluoro-4 pyridine 48 dans les conditions déterminées précédemment.

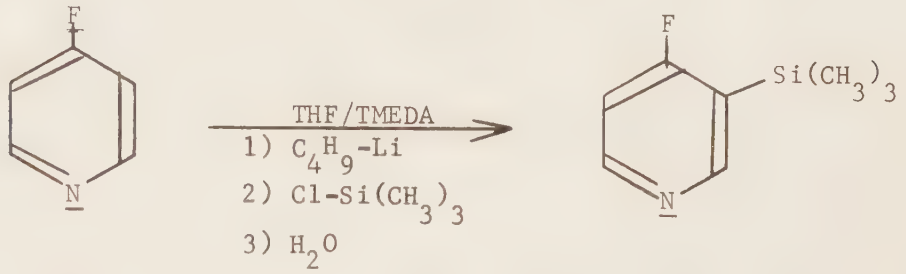


48 61

Nous isolons la fluoro-4 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine 61 avec un rendement de 65 %.

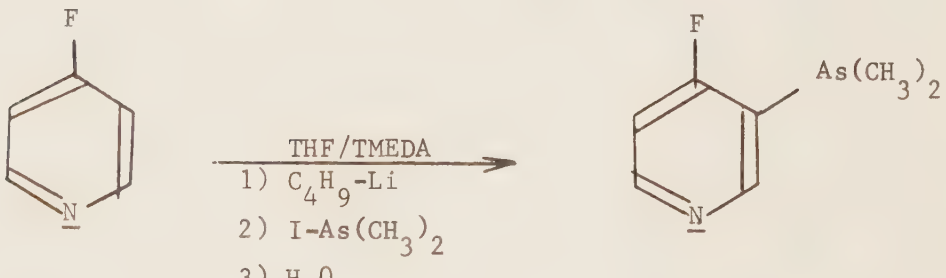
2) Chlorotriméthylsilane

Par action du chlorotriméthylsilane nous obtenons la fluoro-4 triméthylsilyl-3 pyridine 62 avec un rendement de 75 %.



48 62

3) Diméthyliodoarsine



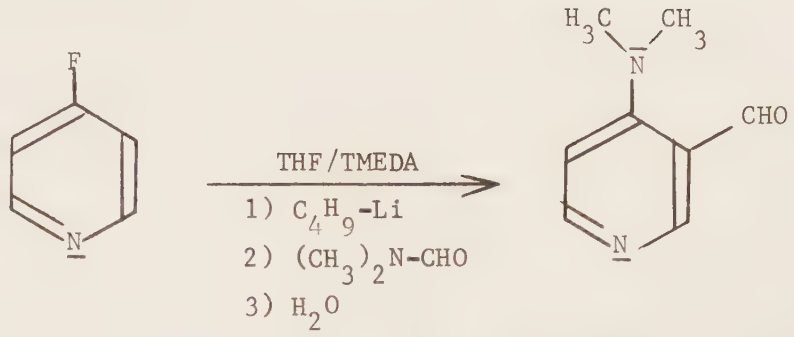
48 63

Le rendement en diméthylarsino-3 fluoro-4 pyridine 63 est de 53 %.

4) Diméthylformamide

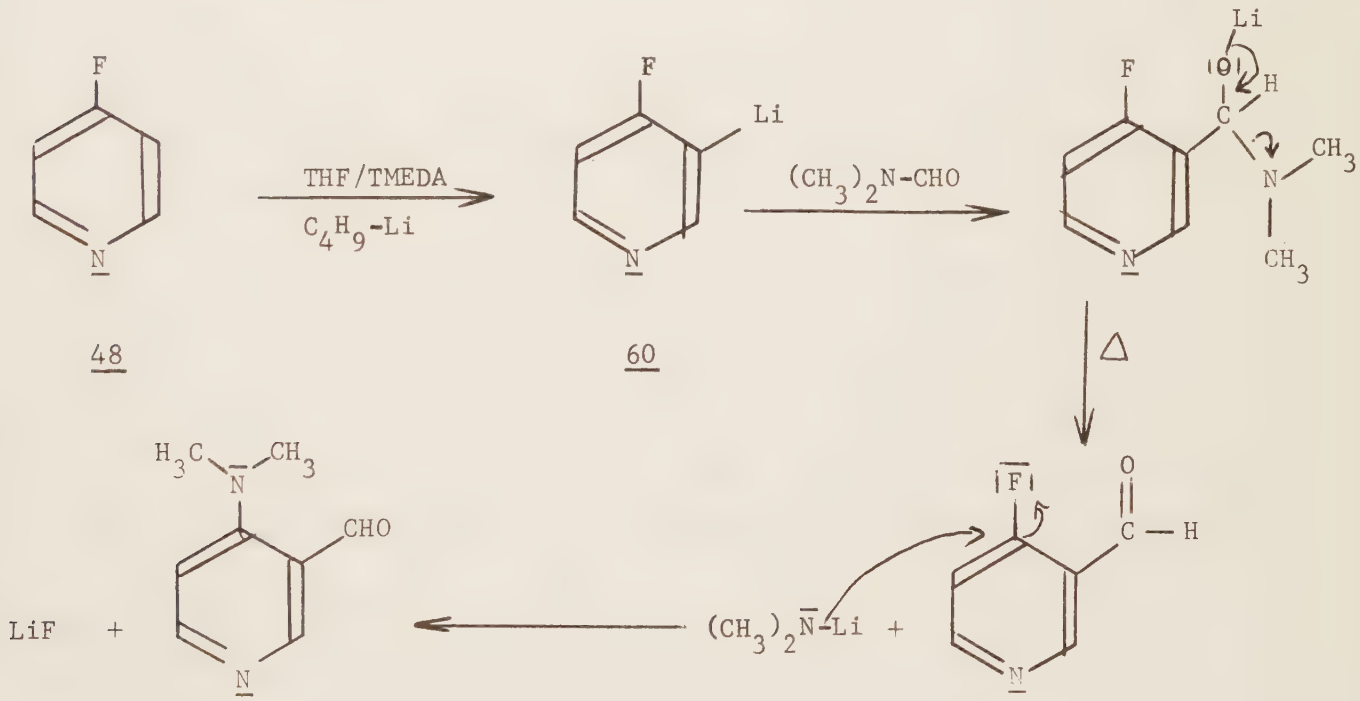
Par action du diméthylformamide à -40°C sur la fluoro-4 lithio-3 pyridine 60 nous obtenons après hydrolyse la diméthylamino-4

formyl-3 pyridine 64 avec un rendement de 45 %



64

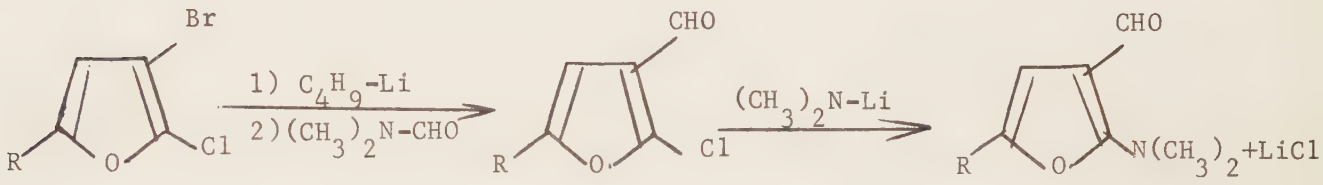
La formation de la diméthylamino-4 formyl-3 pyridine 64 au lieu de la fluoro-4 formyl-3 pyridine 65 attendue peut s'expliquer par le schéma suivant :



48 60 64 65

Le diméthylamidure de lithium formé peut substituer le fluor en 4. Cette réaction est à rapprocher de la dimérisation de la fluoro-4 pyridine 48 due à la grande instabilité de la liaison carbone-fluor en 4.

Dans la série du furanne, ROQUES, ZALUSKI, BONHOMME et ROBBA (33) observent une réaction analogue lors de la formylation d'un bromo-3 chloro-2 furanne 66, ce qu'ils expliquent ainsi :



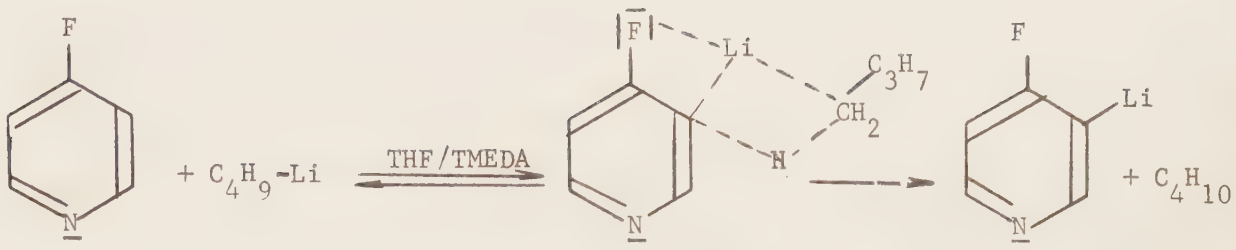
66 67 68

III - Interprétation des résultats et formation de la pyridyne-3,4

La métallation de la fluoro-4 pyridine 48 par le butyllithium a lieu sur le sommet 3 du cycle et nous n'isolons aucun produit de réaction en 2.

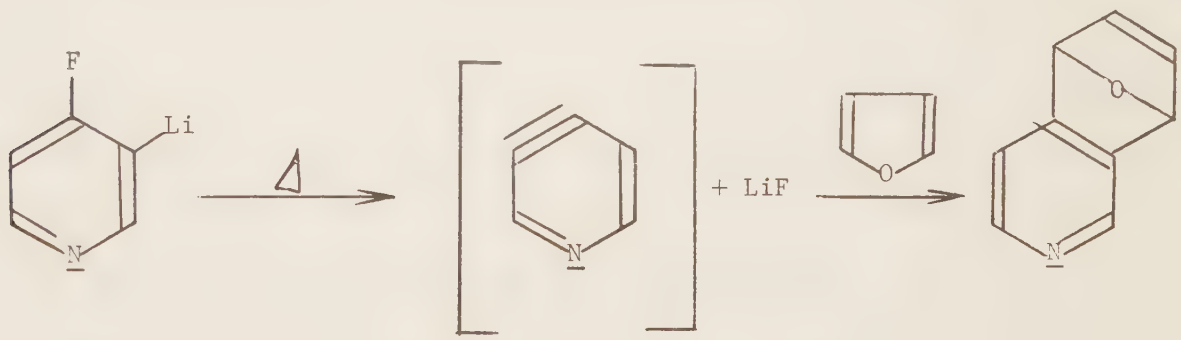
Seul l'hydrogène en 3 est rendu suffisamment acide, puisqu'il est en ortho du fluor, alors que l'hydrogène en 2 n'est pas rendu assez mobile par l'effet attracteur de l'azote.

Il est probable que comme dans le cas de la fluoro-3 pyridine 2 la fluoro-4 pyridine 48 forme à -60°C un complexe avec le butyllithium, mais puisque cela n'intervient pas dans l'évolution de la réaction, nous n'en tenons pas compte pour simplifier l'écriture. Nous proposons donc le schéma réactionnel suivant : il est possible que le fluor intervienne dans l'étape intermédiaire en complexant le lithium.



48 60

Ayant réussi à former la fluoro-4 lithio-3 pyridine 60, nous sommes dans les conditions de formation de la pyridyne-3,4.



60 31 35

La pyridine-3,4 31 est obtenue par réchauffement de la solution de fluoro-4 lithio-3 pyridine 60 en présence de furanne. Nous pouvons isoler ainsi l'endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 35 avec un rendement de 14 %.

En conclusion, nous avons montré que la présence d'un groupement à fort effet attracteur rend possible la métallation du cycle pyridinique. Nous démontrons une nouvelle fois avec la fluoro-4 pyridine 48 que la réaction de métallation est une voie simple de synthèse de dérivés orthofluorés. La métallation de la fluoro-4 pyridine nous permet aussi d'obtenir facilement la pyridine-3,4 31.

C - METALLATION DE LA FLUORO-2 PYRIDINE

Nous essayons d'appliquer à la fluoro-2 pyridine 42 la technique de métallation que nous avons employée dans le cas de la fluoro-3 pyridine 2. Les premiers essais mettent en évidence le rôle du solvant et surtout celui de la température sur la marche de la réaction.

Ayant isolé un produit de réduction du cycle pyridinique, inconnu jusqu'alors, nous en déterminons sa structure et nous expliquons sa formation.

Par action de réactifs électrophiles sur le dérivé lithié formé, nous synthétisons de nouveaux dérivés de la pyridine, disubstituées en -2,3.

I - Influence du solvant et de la température

Nous notons tout d'abord que les tentatives de métallation de la fluoro-2 pyridine 49 dans l'éther éthylique ne donnent aucun résultat, même en présence d'un agent complexant du butyllithium tel que la TMEDA.

Dans le THF par contre, nous constatons la réaction de la fluoro-2 pyridine 49 avec le complexe butyllithium-TMEDA et nous piègeons les intermédiaires de réaction par le chlorotriméthylsilane.

En essayant de déterminer les conditions optimales de températures, nous mettons en évidence l'influence de ce facteur sur l'orientation de la réaction selon deux voies distinctes.

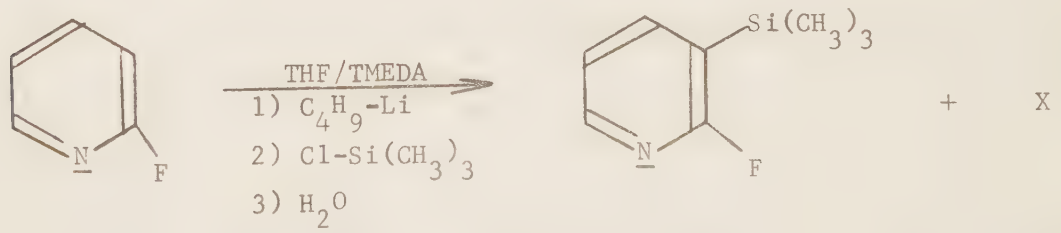
Nous pouvons établir trois programmes de température qui permettent de préciser les conditions d'orientation de la réaction.

Programme n° 1 : addition de la fluoro-2 pyridine 49 à la solution du complexe butyllithium-TMEDA refroidie à -60°C, 1/2 heure de réaction à -60°C, puis addition du chlorotriméthylsilane à -60°C.

Programme n° 2 : addition de la fluoro-2 pyridine 49 à -60°C, 1/2 heure de réaction à -60°C, réchauffement du milieu 1/2 heure à -40°C, puis addition du chlorotriméthylsilane à -40°C.

Programme n° 3 : addition de la fluoro-2 pyridine 49 à -40°C, 1/2 heure de réaction à -40°C, puis addition de chlorotriméthylsilane à -40°C.

Après hydrolyse du mélange réactionnel à 0°C, nous isolons selon le programme, deux composés en proportions variables. Le premier d'entre eux est la fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine 69 et le second est un composé X dont nous déterminerons la structure par la suite.



49 69

Programme	Rendement de 69	Rendement de X
Programme n° 1	20 %	28 %
Programme n° 2	17 %	60 %
Programme n° 3	0 %	65 %

La présence de fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine 69 nous permet d'affirmer que la métallation de la fluoro-2 pyridine 49 est possible. La position de l'attaque nous est donnée par le spectre de RMN de la fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine 69 et elle sera confirmée par la suite par comparaison avec les résultats obtenus par MALLET (6) sur la bromo-3 fluoro-2 pyridine 37.

Nous pouvons noter que la réaction de métallation se produit à -60°C alors que la formation du composé X a surtout lieu à -40°C. Nous obtenons uniquement cette réaction en opérant selon le programme n° 3, ce qui nous permet d'étudier ce composé.

II - Identification de X

Les premières difficultés rencontrées sont d'ordre opératoire, car le dérivé X présente une certaine instabilité vis-à-vis de l'air, de l'eau et de la chaleur.

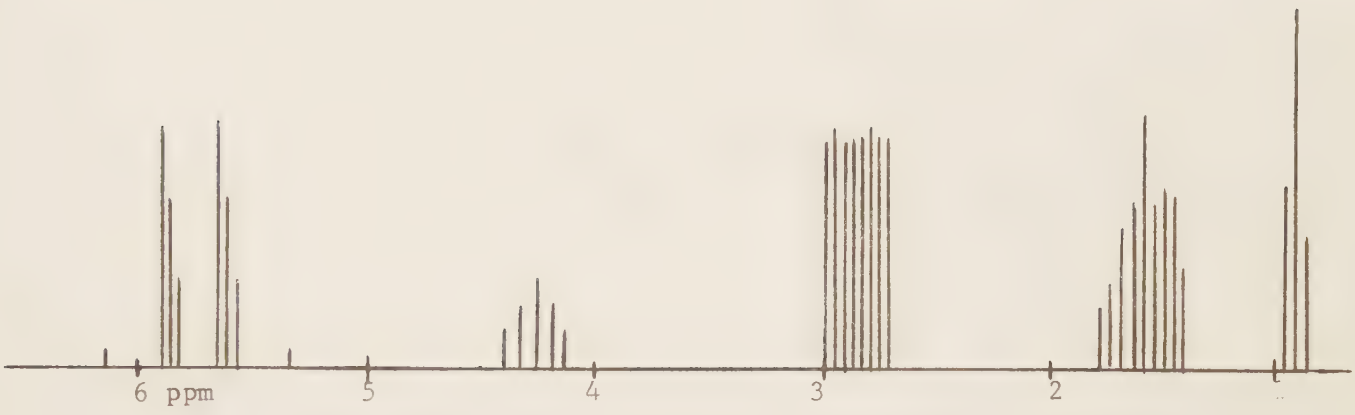
Pour l'isoler pur, nous opérons selon le programme n° 3, nous travaillons rapidement en présence d'eau et sous atmosphère d'azote. Dans ces conditions, le dérivé X a pu être distillé et conservé pur à -25°C sans qu'il présente de dégradation.

1) Données de départ et positions de substitution

Nous possédons au départ de cette étude les spectres de RMN et infrarouge du dérivé X ainsi que sa microanalyse.

La microanalyse quoique peu précise est proche de celle d'un produit de formule brute $C_9H_{14}N$ F.

Le spectre de RMN est le suivant :

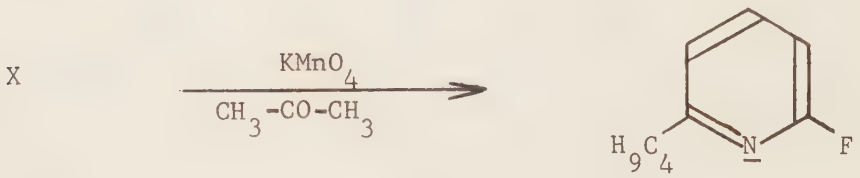


Nous constatons la présence des signaux de deux protons vinyliques à 5,83 ppm et 5,68 ppm, d'un proton aliphatique à 4,27 ppm, de deux protons aliphatiques à 2,87 ppm et de neuf protons à 1,42 et 0,91 ppm. Ces neuf protons nous indiquent la présence d'un groupement butyle.Les spectres de RMN et IR montrent de plus qu'il n'y a pas de groupement sililé et que le composé n'est pas aromatique.

Nous supposons alors que le dérivé X est une pyridine fluorée, butylée et dihydrogénée.

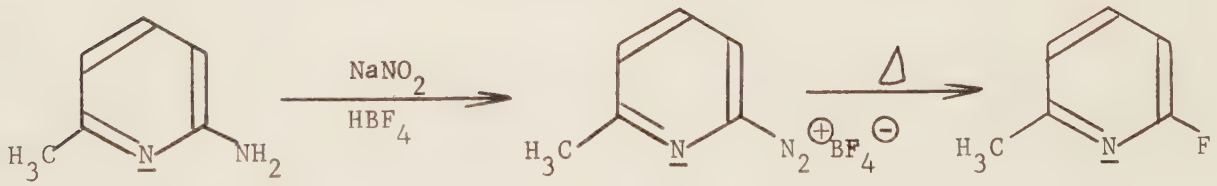
Pour déterminer les positions de substitutions respectives des groupes butyle et fluor, nous oxydons le dérivé X par le permanganate de potassium dans l'acétone.

Le rendement de l'oxydation est faible et nous notons la présence d'une huile lourde. Nous isolons cependant un dérivé disubstitué de la pyridine dont le spectre de RMN et la microanalyse permettent de dire qu'il s'agit de la butyl-2 fluoro-6 pyridine 70.



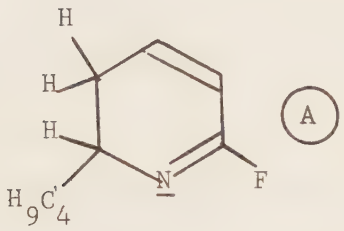
70

Pour vérifier cette disubstitution nous synthétisons une alkyl-2 fluoro-6 pyridine 71. Par diazotation de l'amino-2 méthyl-6 pyridine 72 dans l'acide fluoborique par le nitrite de sodium nous préparons la fluoro-2 méthyl-6 pyridine 71.

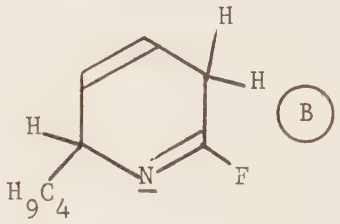


72 71

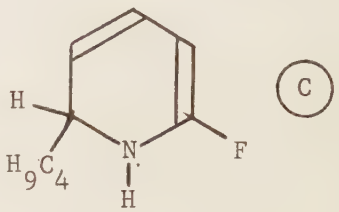
La concordance des signaux de RMN des protons pyridiniques nous permet de conclure que l'oxydation de X conduit bien à la butyl-2 fluoro-6 pyridine 70. La structure du produit d'oxydation de X étant démontrée, nous pouvons envisager trois possibilités pour le dérivé X :



73



74



75

Il peut donc s'agir de la butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,3 pyridine 73, de la butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine 74 ou de la butyl-2 fluoro-6 dihydro-1,2 pyridine 75.

Cette dernière possibilité est écartée par le spectre de RMN qui ne montre la présence que de deux protons vinyliques. Par ailleurs, l'existence d'une liaison N-H n'est pas mise en évidence, ni en RMN, ni en IR.

Le spectre IR présente une bande intense à 1745 cm^{-1} qui disparaît après oxydation de X. Il doit s'agir de la bande caractéristique des vibrations d'élongation d'une liaison C=N non conjuguée. Par ailleurs, l'absence des bandes caractéristiques du cycle pyridinique à 1600 et 1400 cm^{-1}, bandes qui réapparaissent après oxydation, confirme bien le fait que nous avons affaire à un cycle pyridinique hydrogéné.

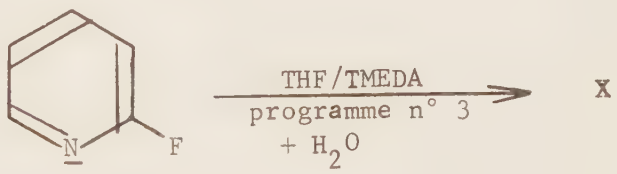
2) Structure de X

Pour trancher entre les deux structures possibles de X, nous essayons des transformations chimiques.

La structure (A) étant celle d'un diène, nous mettons X en présence d'un diénophile, le cis dicyano-1,2 éthylène. La structure (B) possédant des doubles liaisons localisées, nous mettons X en présence d'un diène, le furanne.

Dans les deux cas, les résultats sont négatifs. Notons que si nous durcissons les conditions opératoires, le produit X se dégrade pour donner une huile lourde.

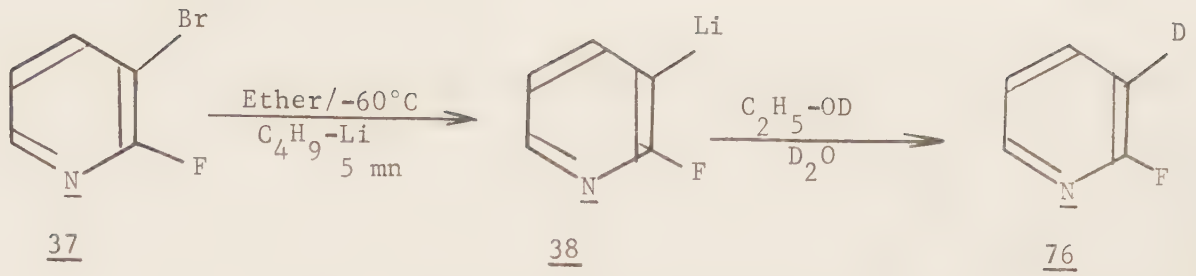
Le produit X ne présentant pas de groupement sililé, nous essayons de faire réagir un autre agent électrophile après métallation selon le programme n° 3 et nous utilisons l'eau.



49

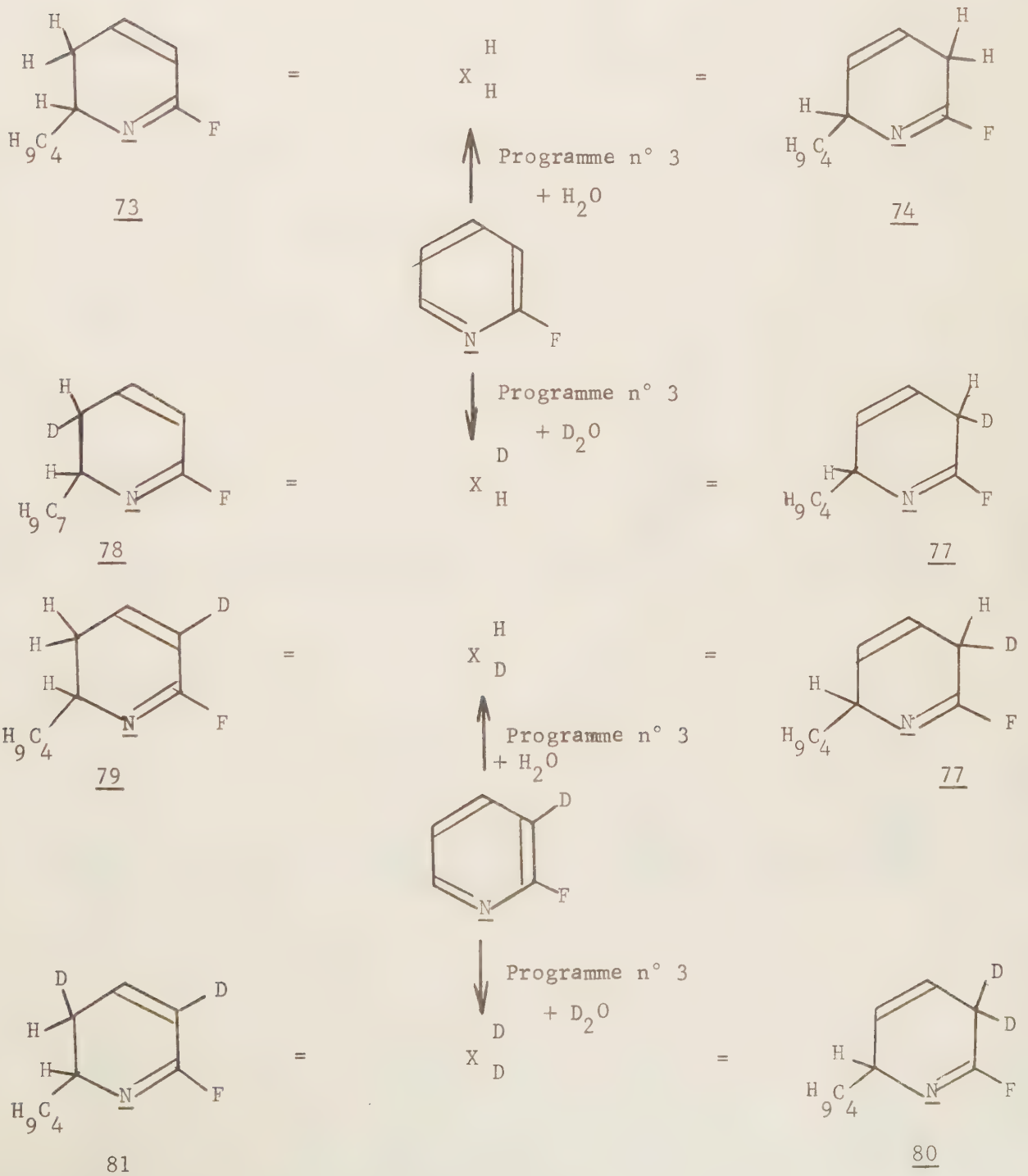
Nous isolons dans ce cas le produit X, ce qui est montré par les spectres de RMN et IR. Ceci tend à prouver soit que le chlorotriméthylsilane ne réagit pas sur l'intermédiaire de métallation, soit qu'il réagit mais qu'il donne un dérivé instable qui redonne le produit X, ce que nous montrerons par la suite. Ayant obtenu X par réaction avec l'eau, nous pouvons par action de l'eau lourde fixer un deutérium sur le cycle. Il nous est aussi possible de travailler sur une fluoro-2 pyridine substituée par un deutérium en 3 ou en 5.

Nous synthétisons dans ce but la deutério-3 fluoro-2 pyridine selon la méthode employée par MALLET (6) avec un rendement de 51 %.



37 38 76

Nous envisageons alors la suite de réactions ci-dessous qui doivent nous permettre d'établir la structure exacte de X :



Ayant effectué ces quatre réactions nous constatons que :

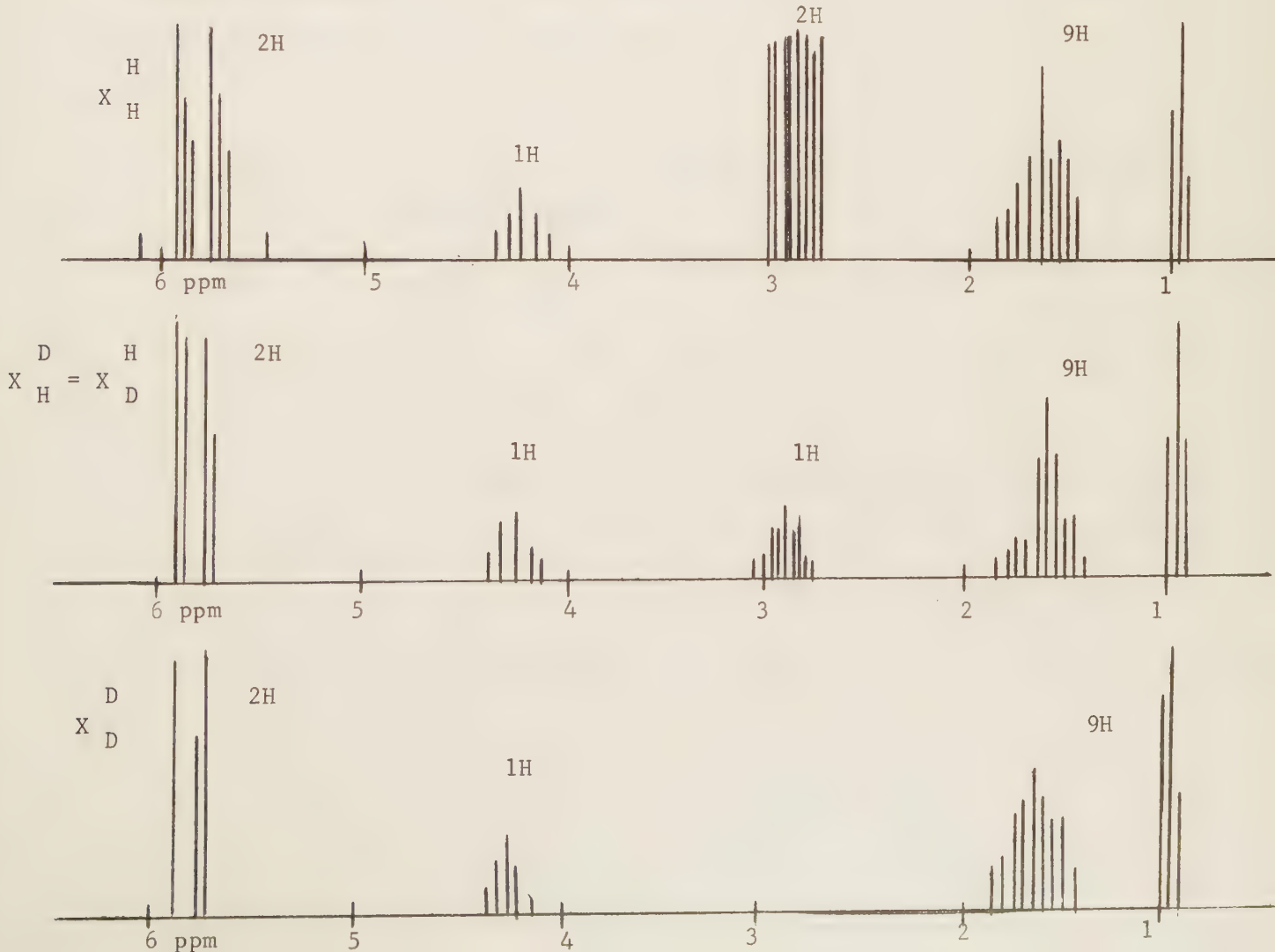
* la structure du produit X^{D}_{H} obtenu après métallation de la fluoro-2 pyridine 49 et action de l'eau lourde est la même que celle du produit X^{H}_{D} obtenu après métallation de la deutério-3 fluoro-2 pyridine 76 et action de l'eau, ce que nous montre le spectre de RMN.

Nous concluons donc que le produit X est une dihydro-2,5 pyridine.

* ceci est confirmé par le fait que le spectre de RMN montre que le produit X^{H}_{D} possède toujours deux protons vinyliques, mais un seul proton aliphatique à 2,87 ppm.

* le produit X^{D}_{D} obtenu après métallation de la deutério-3 fluoro-2 pyridine 76 et action de l'eau, ne présente aucun signal à 2,87 ppm.

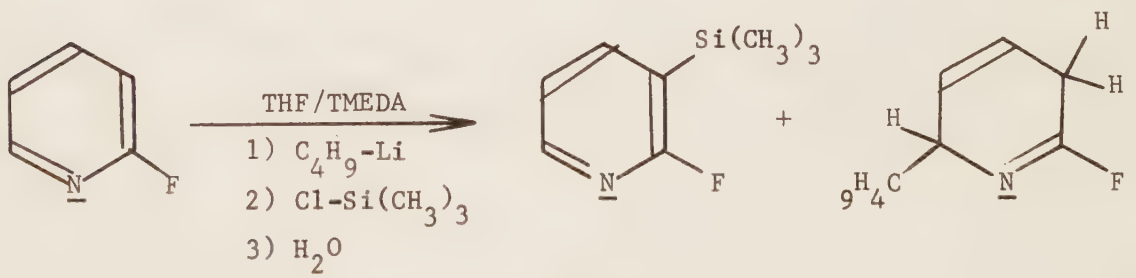
Spectres de RMN :



Nous avons donc déterminé la structure exacte du produit de réduction de la fluoro-2 pyridine 49 ; il s'agit de la butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine 74. Récemment nous avons pu obtenir le spectre de RMN du fluor de la butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine 74 qui, par irradiation de l'azote pour supprimer l'effet quadripolaire de ce dernier, se présente sous forme d'un triplet. Ce triplet est dû au couplage du fluor avec un CH_2, ce qui confirme bien nos résultats.

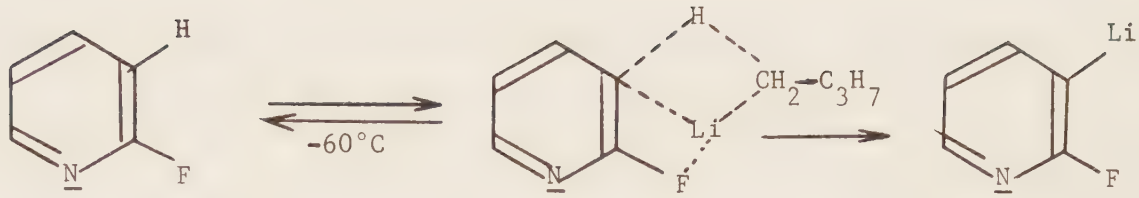
III - Interprétation des résultats

Nous avons montré que la réaction de métallation de la fluoro-2 pyridine par le butyllithium s'oriente vers deux voies différentes selon les conditions de température.



49 69 74

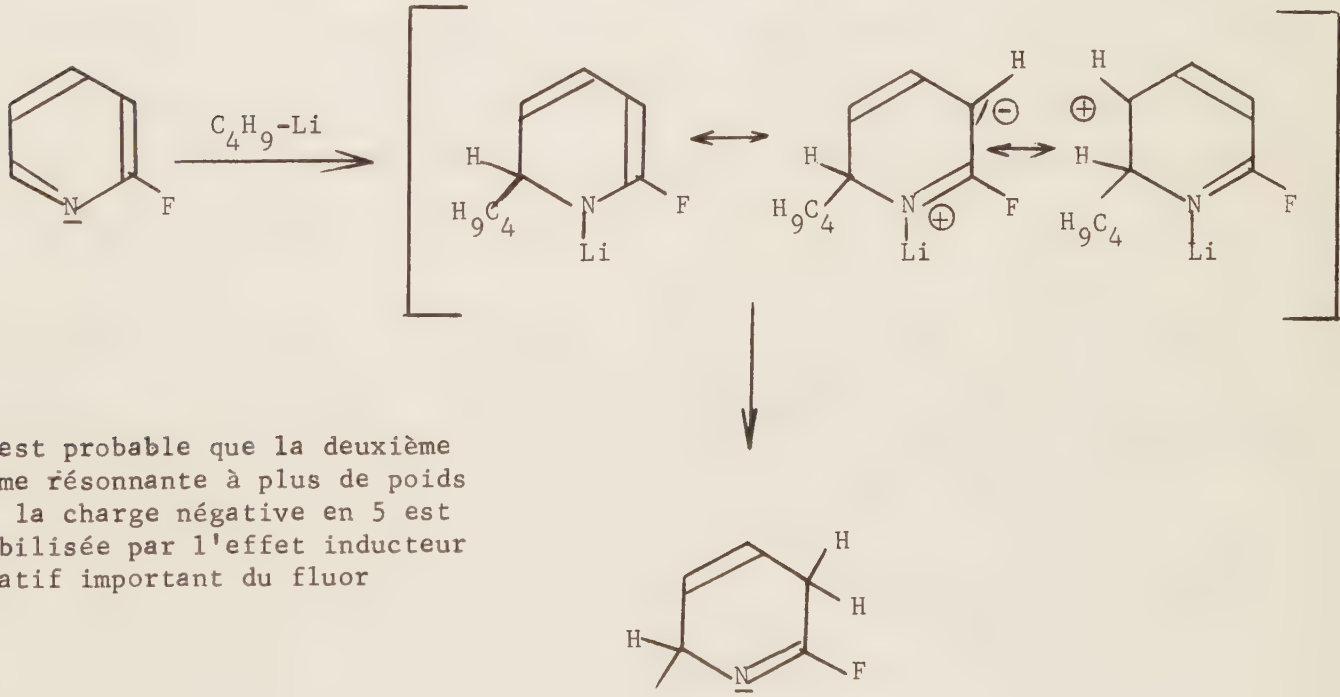
La présence de fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine 69 montre que la métallation a lieu sur l'hydrogène en ortho du fluor. Nous constatons par ailleurs qu'un réchauffement à -40°C ne favorise pas cette réaction et que si nous opérons à -40°C, elle ne se produit pas.



49 38

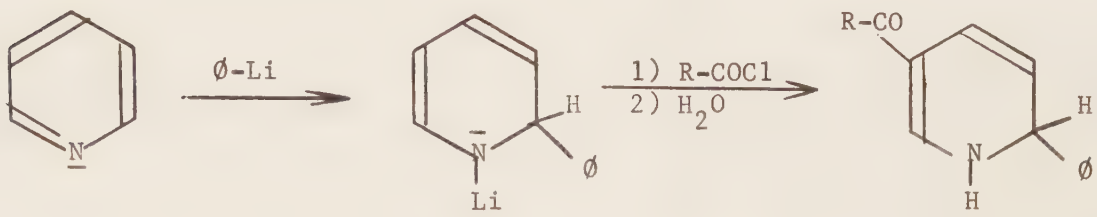
La formation de la fluoro-2 lithio-3 pyridine 38 se produit vraisemblablement selon le schéma précédent. Elle a lieu à -60°C et elle est limitée.

La formation de la dihydro-2,4 pyridine 74 est probablement limitée à -60°C alors qu'à -40°C elle se fait avec un très bon rendement. Cette réaction procède vraisemblablement par une addition-1,2, qui en raison de la résonance du composé intermédiaire est suivie d'une attaque en 5.

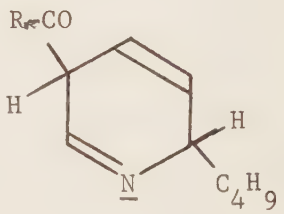


Il est probable que la deuxième forme résonnante à plus de poids car la charge négative en 5 est stabilisée par l'effet inducteur négatif important du fluor

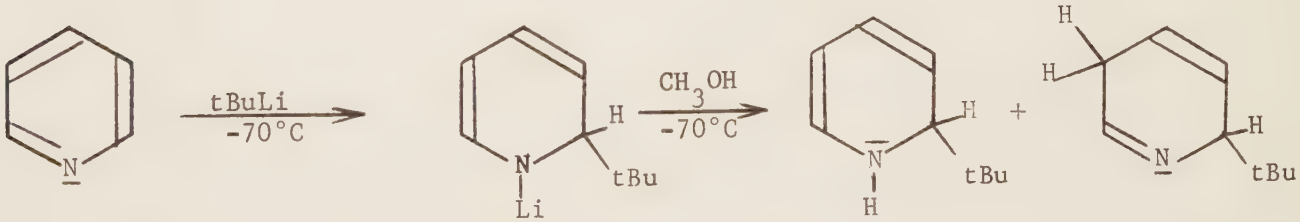
GIAM et KNAUS (34) par réaction du phénylithium sur la pyridine et addition d'un chlorure d'acide obtiennent un réarrangement de ce type, mais ils n'isolent pas de dihydro-2,5 pyridine.



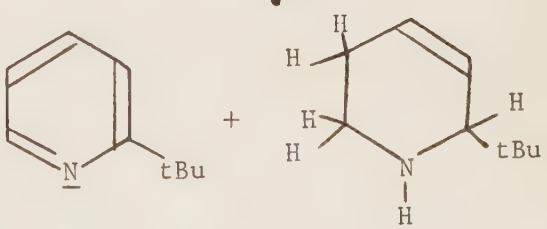
31

Il est possible qu'il y ait formation de  qui est peu stable et redonne 81.

FRANCIS, DAVIS et WISENER (36) étudient l'action du tertiobutyllithium sur la pyridine à -70°C et ils envisagent après hydrolyse à -70°C la formation intermédiaire d'une dihydro-2,5 pyridine 83. Elle réagit cependant in situ et son existence n'est étayée que par les spectres IR et RMN du mélange réactionnel.

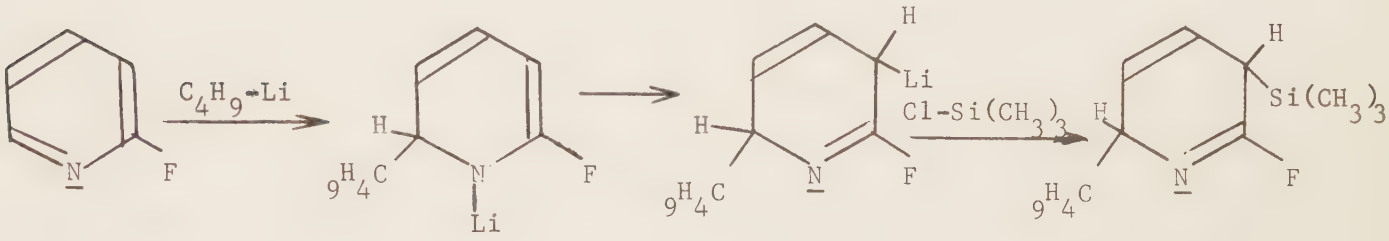


82 83



84 85

Un dernier point reste à expliquer, car selon notre mécanisme, par action du chlorotriméthylsilane, nous devrions obtenir une forme hydrogènée sililée.

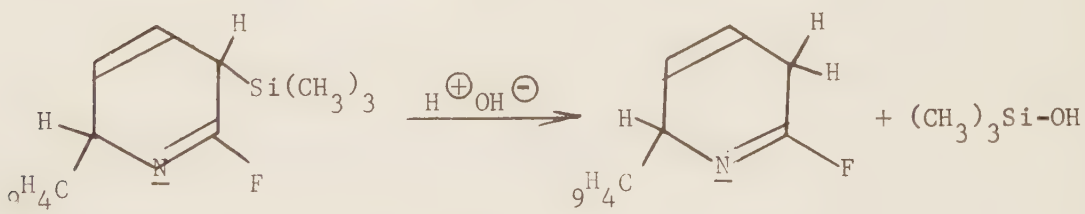


49 86

Il est possible que la butyl-2 fluoro-6 triméthylsilyl-5 dihydro-2,5 pyridine 86 se forme bien dans le milieu, mais qu'elle se dégrade à l'hydrolyse.

En effet, PASCAL (35) note que pour des composés du type :

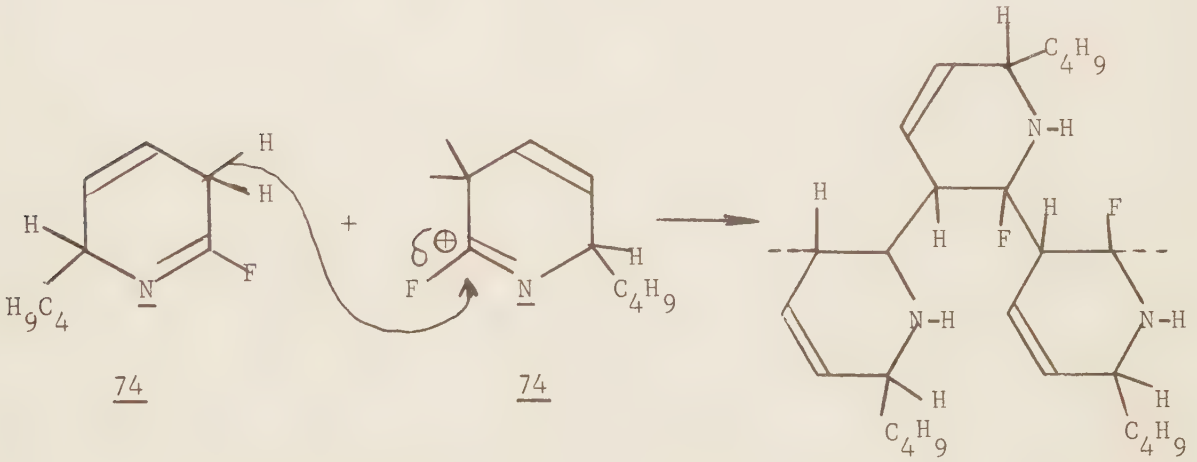
$\equiv Si-(CH_2)_n-Z$ où Z est un attracteur, l'hydrolyse de la liaison carbone-silicium est très facile et ce pour n=2. C'est notre cas puisque au bout du deuxième carbone nous avons deux groupements à effet attracteur, l'azote et le fluor.



86 74

Nous pensons qu'avec un réactif du type Ø-Si(Ø)(CH$_3$)-Cl, nous pourrons isoler une forme hydrogénée sililée.

Enfin, connaissant la structure de la forme hydrogénée, nous pouvons expliquer son instabilité à chaud. En effet le méthylène en 5 peut s'additionner sur la liaison imine et donner lieu à une polymérisation qui expliquerait l'obtention d'une huile lourde lorsque l'on essaie de faire réagir la dihydro-2,5 pyridine.



74 74

Le spectre IR de cette huile montre la présence de liaisons N-H et de groupements aliphatiques ainsi que la disparition de la vibration d'élongation de la liaison imine.

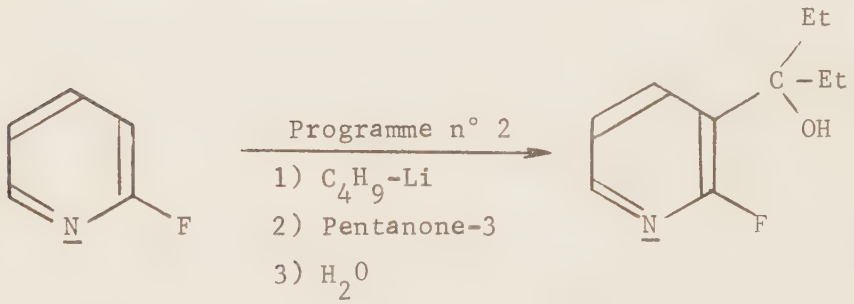
IV - Action de quelques réactifs électrophiles

Ayant réussi à métaller la fluoro-2 pyridine 49 nous exploitons cette possibilité de synthèse par action de réactifs électrophiles.

Nous opérons selon le programme n° 2 qui nous permet de former la fluoro-2 lithio-3 pyridine 38 dans de bonnes conditions et qui de plus doit nous permettre de former des dihydro-2,5 pyridine substituées en 5 avec de bons rendements.

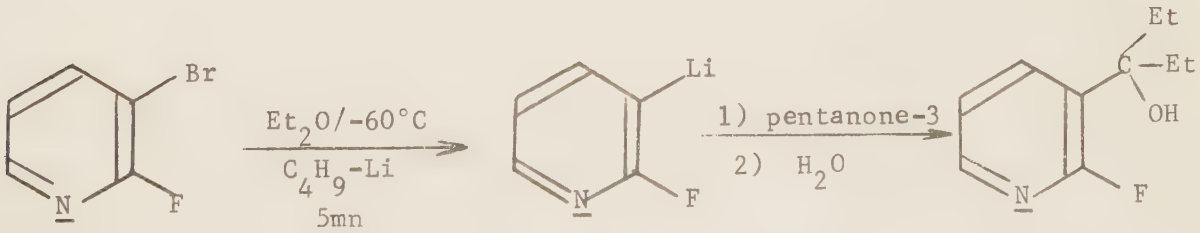
Si nous obtenons les adduits normaux de métallation, il ne nous est pas possible d'accéder aux adduits hydrogénés. Dans la majorité des cas nous obtenons par distillation des produits lourds qui se décomposent plus ou moins et qu'il n'est pas possible d'analyser.

1) Pentanone-3



49 87

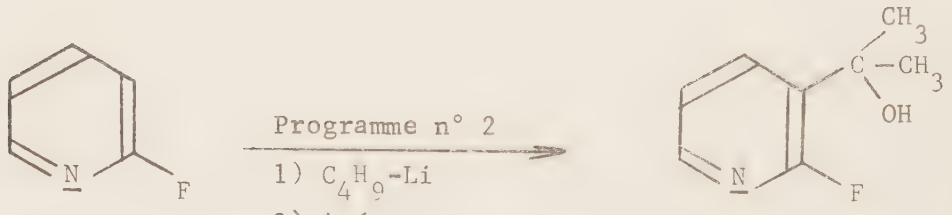
Nous isolons 1'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-2 pyridine 87 avec un rendement de 25 %. Ce produit est identique à celui obtenu par MALLET (6) à partir de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 37.



37 38 87

Nous avons ainsi confirmation de la position de métallation. Notons que nous distillons un produit lourd qui se décompose.

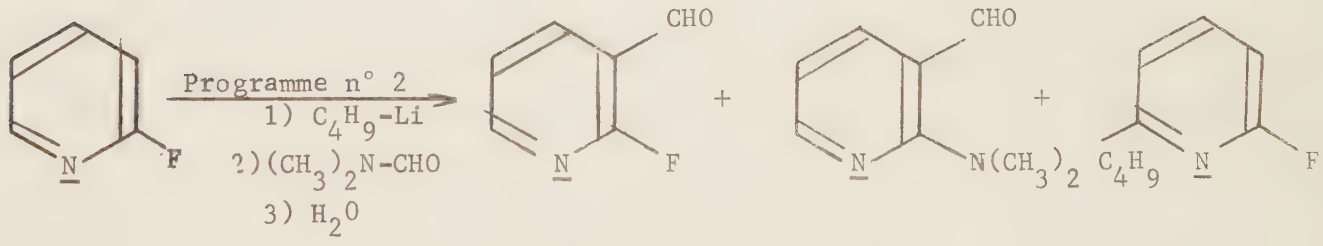
2) Acétone



49 88

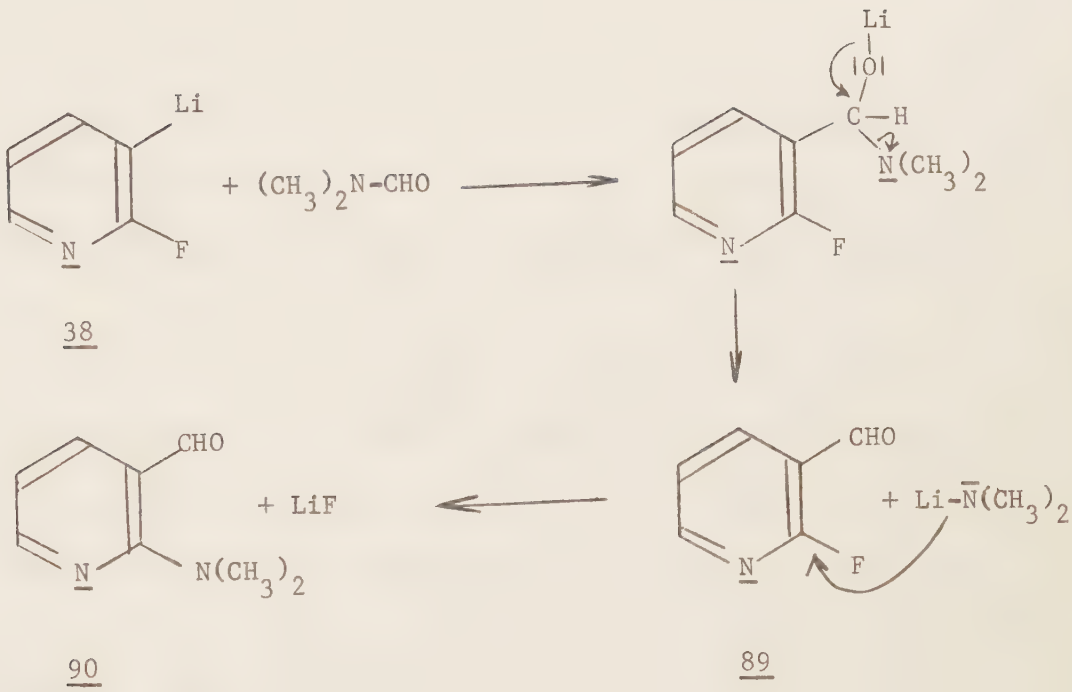
Par action de l'acétone nous obtenons la fluoro-3 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine 88 avec un rendement de 25 %.

3) Diméthylformamide



49 89 90 70

La fluoro-2 formyl-3 pyridine 89 est obtenue avec un rendement de 5 %. La formation de diméthylamino-2 formyl-3 pyridine 90 avec un rendement de 10 % s'explique comme dans le cas de la fluoro-4 pyridine 48.



38 90 89

Le butyllithium en excès réagit sur la fluoro-2 pyridine 49 qui n'a pas été métallée pour donner au réchauffement la butyl-2 fluoro-6 pyridine 70 avec un rendement de 5 %.

Ayant réussi à former la fluoro-2 lithio-3 pyridine 38, nous sommes dans les conditions d'obtention de la pyridyne-2,3 30. Nous essayons de la former par réchauffement du milieu réactionnel en présence de furanne pour la piéger par réaction de Diels-Alder.

Tous les essais ont donné des résultats négatifs. Notons à ce sujet que MALLET (6) après formation de la fluoro-2 lithio-3 pyridine 38 à partir de la bromo-3 fluoro-2 pyridine 37 dans le tétrahydrofuranne n'a jamais pu piéger d'adduit de Diels-Alder de la pyridyne-2,3 30.

En conclusion, la métallation de la fluoro-2 pyridine 49 par le butyllithium est possible et elle a lieu en 3 en ortho du fluor. Nous avons montré l'intérêt de cette réaction en synthèse par action d'agents électrophiles.

Nous mettons en évidence que la température conditionne l'orientation de la réaction soit vers la métallation en 3, soit vers la formation d'une dihydro-2,5 pyridine 74. Nous avons déterminé avec succès la structure exacte de cette forme hydrogénée. Cette dihydro-2,5 pyridine 74 n'a jamais pu être isolée et nous avons là une méthode simple pour y accéder. Enfin, les essais de formation de la pyridyne-2,3 30 n'ont pas donné de résultats positifs.

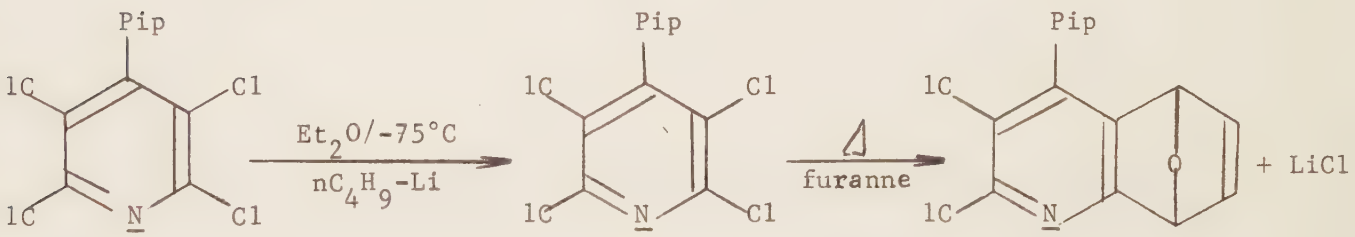
Troisième Partie

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA CHLORO-2 FLUORO-3 PYRIDINE ET SUR LA CHLORO-4 FLUORO-3 PYRIDINE.

Les travaux effectués sur la fluoro-3 pyridine 2 ayant mis en évidence la métallation des sommets 2 et 4 en ortho du fluoro, il nous paraît intéressant de poursuivre nos essais sur des fluoro-3 pyridines substituées en 2 ou en 4.

Nous espérons ainsi, soit bloquer un des sommets de métallation de la fluoro-3 pyridine 2, soit provoquer une réaction d'échange métal-halogène sur le sommet chloré.

Une réaction de ce type a été décrite par COOK et WAKEFIELD (25) sur une tétrachloro-2,3,5,6 pipéridyl-4 pyridine 91.



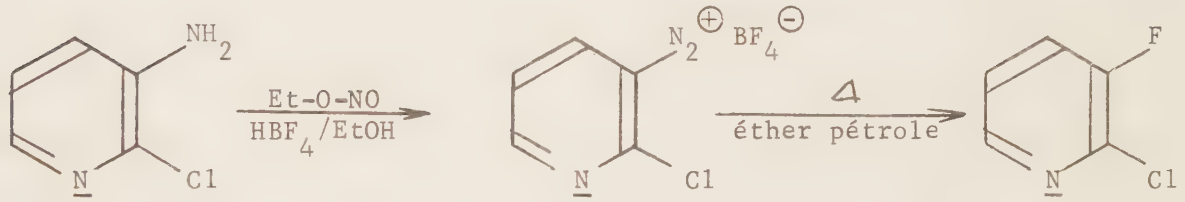
91

Dans un premier chapitre, nous présentons les synthèses de la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 et de la chloro-4 fluoro-3 pyridine 93. Nous étudions ensuite la métallation de la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 et enfin celle de la chloro-4 fluoro-3 pyridine 93.

A - SYNTHESE DES PRODUITS DE DEPART

I - Chloro-2 fluoro-3 pyridine

Ce composé est préparé par LINK, BORNE et SETTLIFF (37) à partir de l'amino-3 chloro-2 pyridine 94.

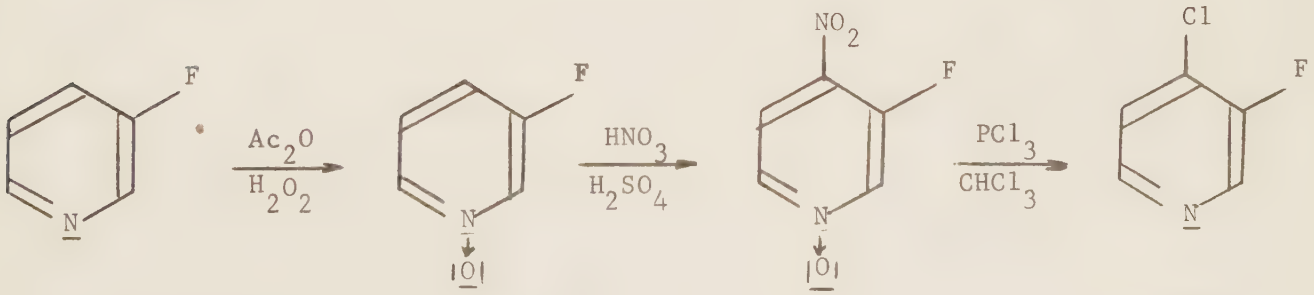


94 92

Nous isolons la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 avec un rendement de 42 %.

II - Chloro-4 fluoro-3 pyridine

Ce produit est préparé selon la méthode de TALIK et TALIK (8) à partir de la fluoro-3 pyridine.



2 93

La chloro-4 fluoro-3 pyridine 93 est obtenue avec un rendement de 40 % par rapport à la fluoro-3 pyridine 2.

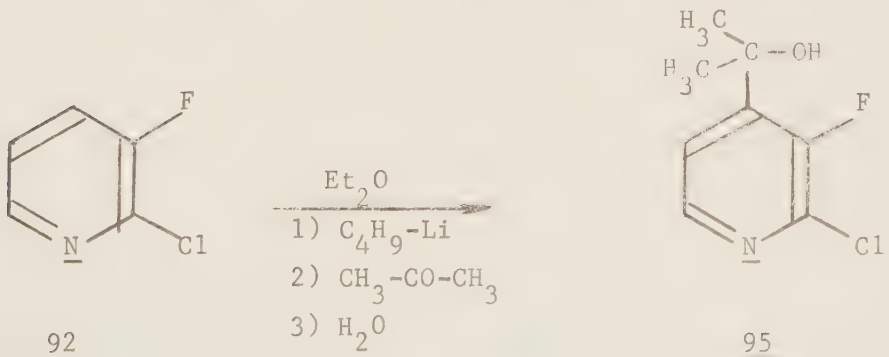
B - METALLATION DE LA CHLORO-2 FLUORO-3 PYRIDINE

Nous essayons d'abord de métaller la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 par le butyllithium dans les mêmes conditions que la fluoro-3 pyridine 2. Après avoir interpréter les résultats obtenus, nous essayons de former la pyridyne-3,4 correspondante et enfin dans une dernière partie nous tentons d'améliorer le rendement de la réaction de métallation.

I - Conditions de métallation

La chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 est ajoutée à une solution éthérée du butyllithium refroidie à -60°C. Après 1/4 d'heure à -60°C, le mélange réactionnel est réchauffé 1/2 heure à -40°C avant de faire réagir à cette température un réactif carbonylé, puis le mélange est hydrolysé à 0°C.

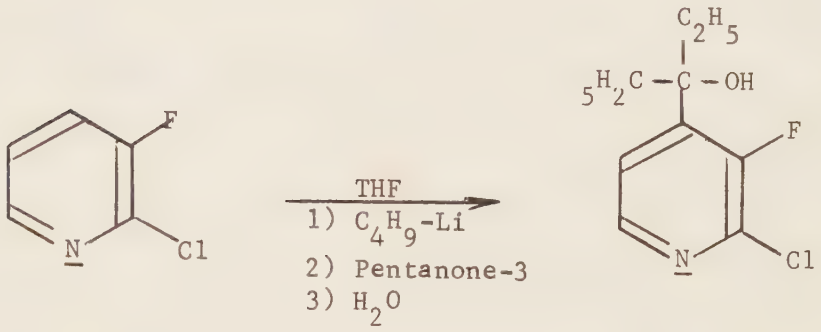
1) Action de l'acétone dans l'éther éthylique



92 95

Nous isolons dans ces conditions la chloro-2 fluoro-3 (méthyl-1 hydroxy-1 méthyl)-4 pyridine 95 avec un rendement de 20 %.

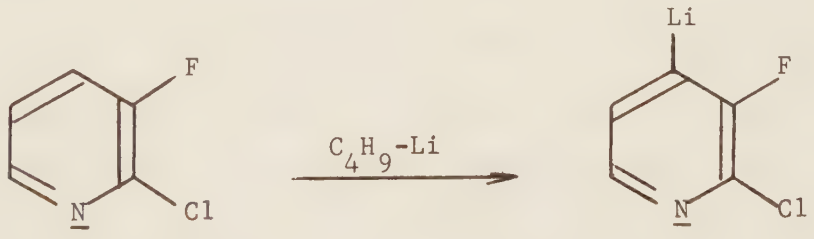
2) Action de la pentanone-3 dans le tétrahydrofuranne



92 96

Nous obtenons la chloro-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 fluoro-3 pyridine 96 avec un rendement de 28 %.

Les spectres de RMN de la chloro-2 fluoro-3 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl-4) pyridine 95 et de la chloro-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 fluoro-3 pyridine 96 nous permettent d'affirmer sans ambiguïté que la métallation se produit en 4.

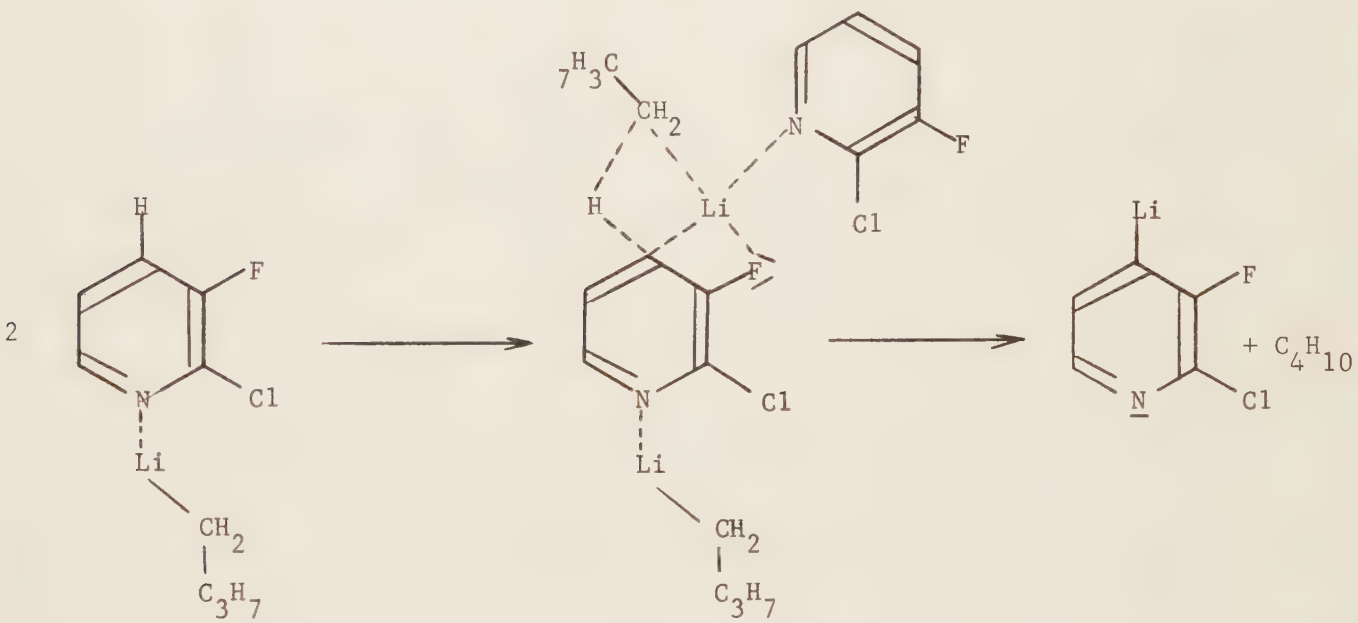


92 97

Nous pouvons remarquer que le rendement de la métallation est faible, que seul le sommet en 4 réagit et qu'il n'y a pas d'échange chlore-

lithium en 2. L'effet attracteur important du fluor permet donc la métallation en 4 comme nous l'espérions.

Il est probable que comme dans le cas de la fluoro-3 pyridine 2, la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 forme un complexe avec le butyllithium à -60°C et que la réaction de métallation en 4 se fasse entre deux molécules de complexe par l'intermédiaire du fluor.

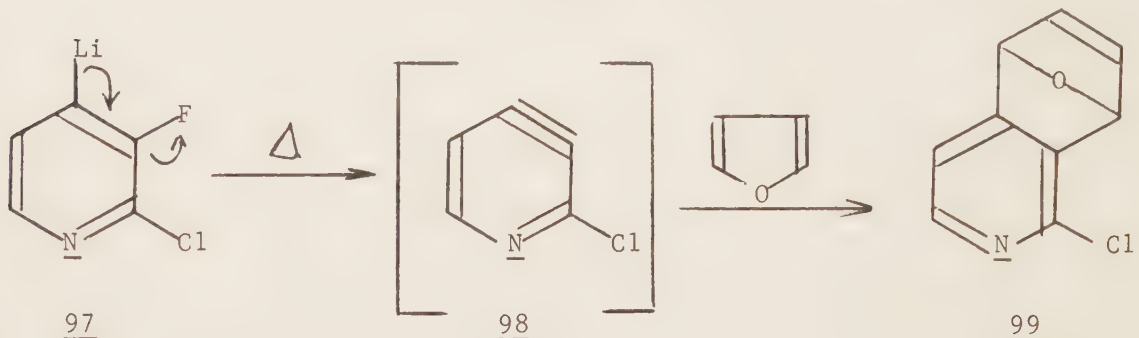


Il est possible que la présence du chlore diminue la facilité d'approche des liaisons carbone-hydrogène en 4 et carbone-lithium du butyllithium, ce qui pourrait expliquer la faiblesse des rendements enregistrés.

Par ailleurs, les rendements de la métallation dans l'éther éthylique et dans le THF diffèrent peu, avec toutefois une légère supériorité du THF qui peut être due à la plus grande polarité de la liaison carbone-lithium de l'agent métallant dans le THF.

II - Formation de la pyridyne-3,4

Ayant réussi à former la chloro-2 fluoro-3 lithio-4 pyridine 97, nous sommes dans les conditions d'obtention de la chloro-2 pyridyne -3,4 98. Par réchauffement du mélange de métallation en présence de furanne nous isolons la chloro-1 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 99.



97 98 99

Les rendements en adduit sont les suivants :

Solvant	Rendement en adduit 99
Et_2O	10 %
THF	8 %

III - Amélioration du rendement de la métallation

Le rendement de la métallation de la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 par le butyllithium étant assez faible, nous utilisons un agent métallant plus actif, le complexe butyllithium-TMEDA.

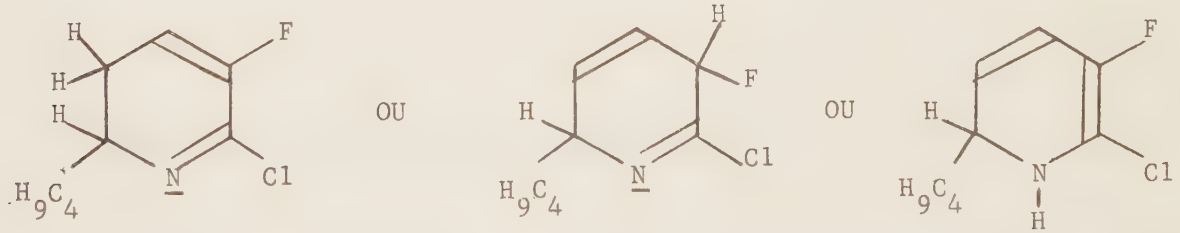
En opérant dans le THF comme précédemment, mais en présence de TMEDA, nous faisons réagir après métallation le chlorotriméthylsilane.

Dans ces conditions nous n'isolons pas d'adduit de métallation, mais un dérivé peu stable dont les caractéristiques RMN et IR sont les suivantes :

* le spectre IR montre la présence d'un groupement butyle, l'absence des bandes caractéristiques du cycle pyridinique à 1600 et 1400 cm^{-1} et l'existence d'une bande intense à 1680 cm^{-1}.

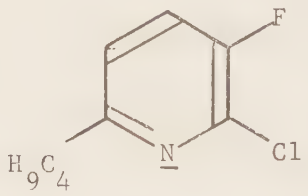
* le spectre de RMN indique que le produit possède un proton vinylique, des protons aliphatiques et un groupement butyle.

Ces caractéristiques présentent une forte analogie avec celles de la forme hydrogènée que nous avons obtenue par action du butyllithium sur la fluoro-2 pyridine 49. Il est probable que nous isolons un composé du type :



Cette hypothèse est confirmée par le fait qu'un essai de formation de la pyridyne-3,4 dans le THF en présence de TMEDA nous permet

d'isoler en faible quantité un composé trisubstitué de la pyridine, dont les spectres RMN et IR montrent qu'il s'agit de la butyl-2 chloro-6 fluoro-5 pyridine 100. Celle-ci pourrait provenir d'oxydation du composé hydrogéné précédent.



100

En conclusion, nous métallons en 4 la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92 par action du butyllithium et nous avons pu accéder par cette méthode à la chloro-2 pyridyne-3,4 98.

Nous pensons poursuivre nos essais, par l'étude de la formation d'un composé de réduction en présence de TMEDA.

C - METALLATION DE LA CHLORO-4 FLUORO-3 PYRIDINE

Comme dans le cas de la chloro-2 fluoro-3 pyridine 92, nous pensons bloquer un des sites de métallation de la fluoro-3 pyridine 2 par le chlore, ou peut-être obtenir un échange métal-halogène.

Nous opérons la métallation dans les mêmes conditions de température que pour la fluoro-3 pyridine 2 et nous essayons de déterminer le rôle du solvant.

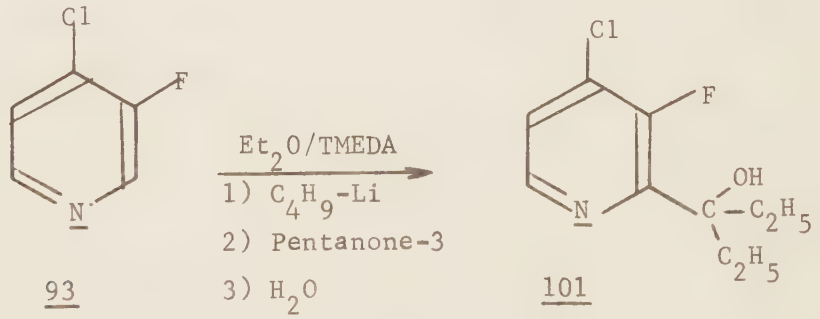
Après avoir interpréter les résultats, nous tentons de former la pyridyne-2,3 et de la piéger par réaction de Diels-Alder.

I - Conditions de métallation de la chloro-4 fluoro-3 pyridine

La chloro-4 fluoro-3 pyridine 93 est ajoutée à une solution du complexe butyllithium-TMEDA refroidie à -60°C. Après 1/4 d'heure, le mélange réactionnel est réchauffé pendant 1/2 heure à -40°C avant l'introduction du réactif électrophile. Le milieu est ensuite hydrolysé à 0°C.

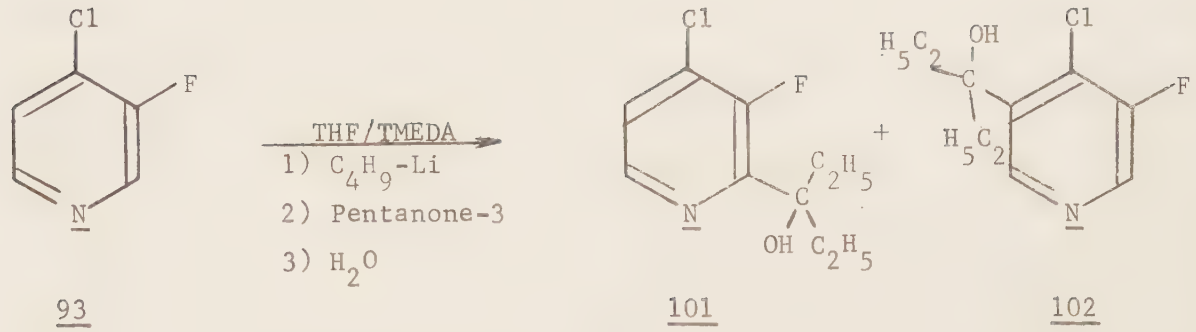
1) Action de la pentanone-3

Par réaction avec la pentanone-3 en travaillant dans l'éther éthylique nous isolons la chloro-4 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine 101 avec un rendement de 22 %.



93 101

En opérant dans le THF, nous isolons la chloro-4 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine 101 avec un rendement de 55 %, mais nous obtenons aussi de la chloro-4 (éthyl-1 hydroxy-1 propyo)-5 fluoro-3 pyridine 102 avec un rendement de 14 %.

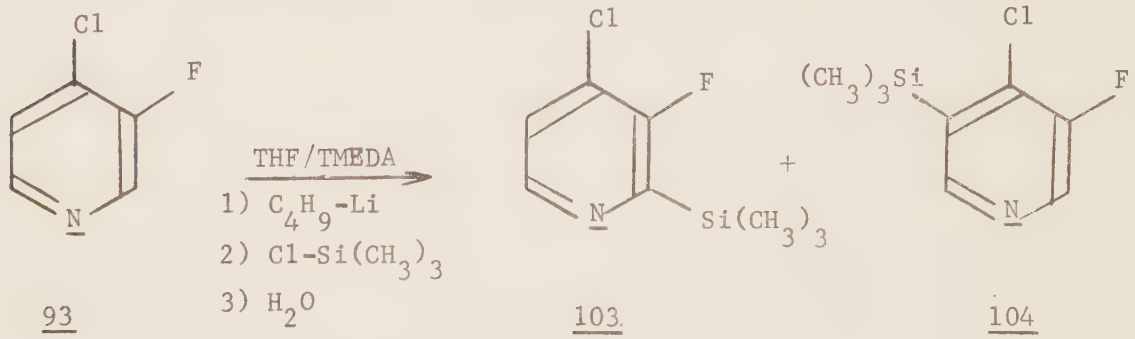


93 101 102

2) Action du chlorotriméthylsilane

Nous confirmons le dernier résultat par action du chlorotriméthylsilane après métallation de la chloro-4 fluoro-3 pyridine 93 dans le THF.

Nous isolons alors la chloro-4 fluoro-3 triméthylsilyl-2 pyridine 103 avec un rendement de 52 %, ainsi que la chloro-4 fluoro-3 triméthylsilyl-5 pyridine 104 avec un rendement de 13 %.

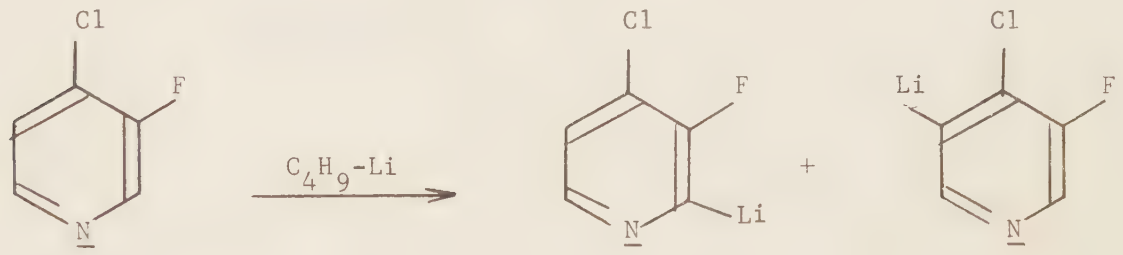


93 103 104

II - Interprétation des résultats

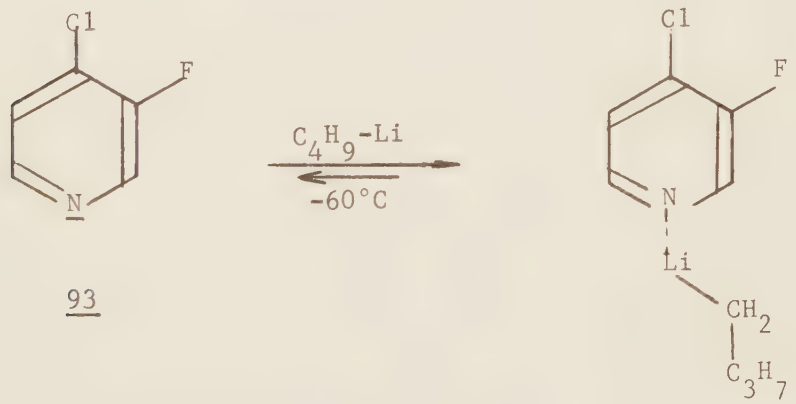
Nous mettons en évidence la métallation du sommet 2 de la chloro-4 fluoro-3 pyridine 93 ce que nous prévoyions. Les rendements obtenus dans le THF sont supérieurs à ceux obtenus dans l'éther ce qui est probablement dû à la plus grande polarité de la liaison carbone-lithium du butyl-

lithium dans le THF. Nous remarquons par ailleurs que dans le THF nous pouvons métaller le sommet 5 en ortho du chlore, mais qu'il n'y a pas d'échange chlore-lithium.



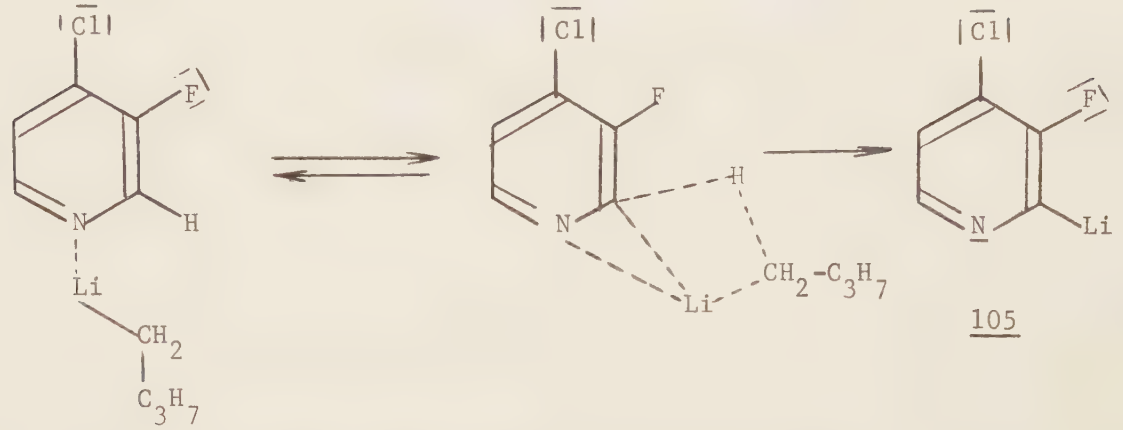
93 105 106

Dans le THF nous formons donc simultanément la chloro-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine 105 et la chloro-4 fluoro-3 lithio-5 pyridine 106. Il est probable que la chloro-4 fluoro-3 pyridine 93 forme à -60°C un complexe avec le butyllithium et que la réaction de métallation se produise au niveau de ce complexe.



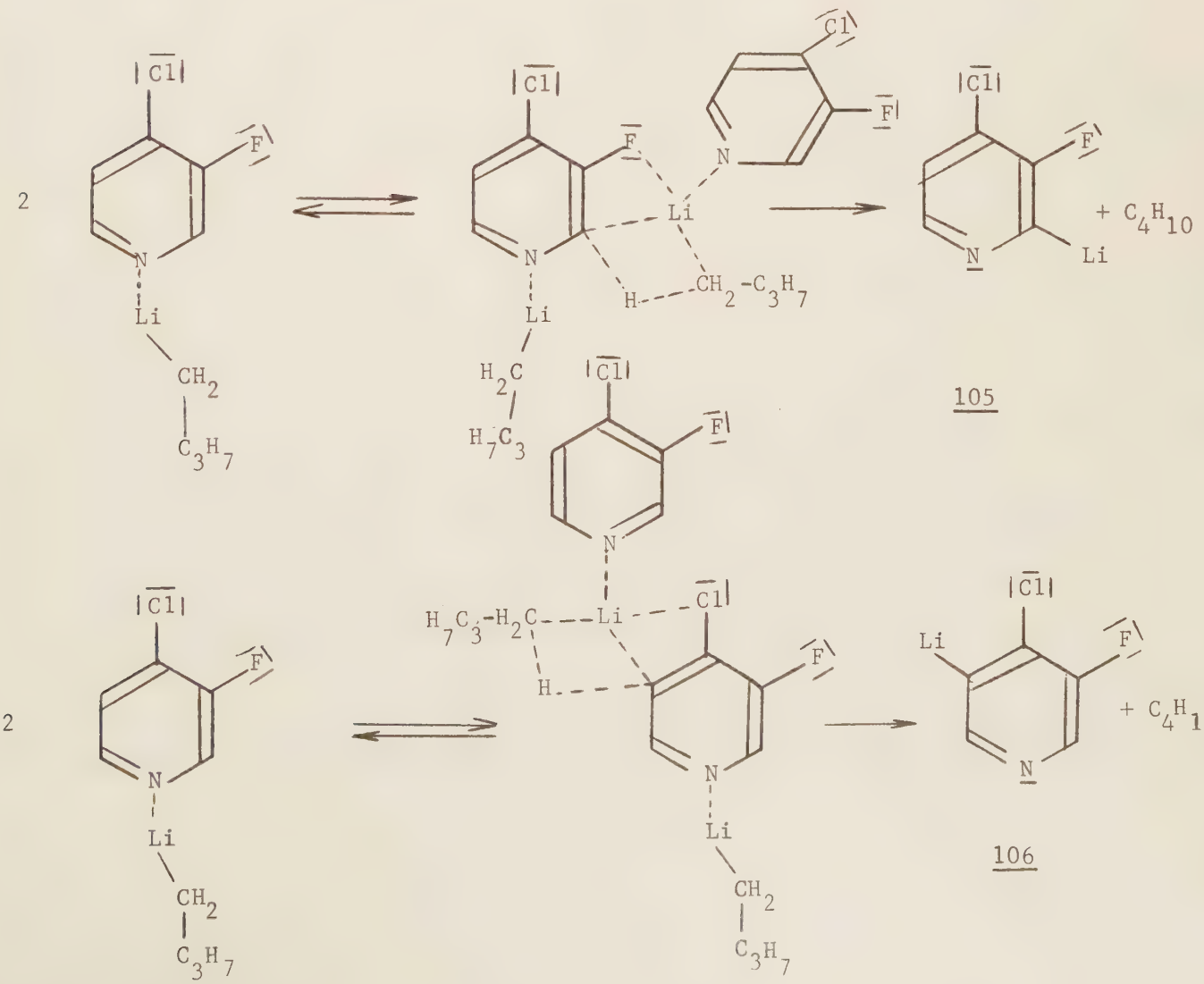
93

La métallation pourrait se produire selon le schéma suivant :



105

Dans le THF il est probable que l'encombrement du lithium au niveau du complexe défavorise cette réaction et qu'il y ait alors intervention du fluor ou du chlore pour permettre la réaction entre deux moles de complexe.



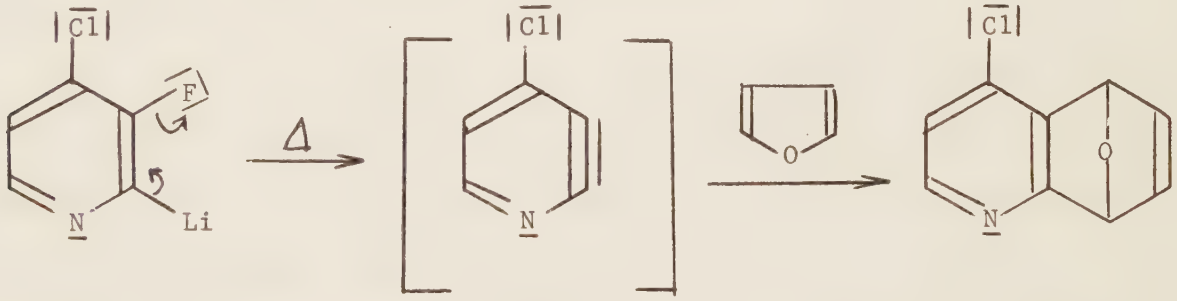
105

106

La réaction en ortho du chlore est défavorisée par rapport à celle en ortho du fluor, d'abord du fait de la différence d'acidité des hydrogènes concernés et peut-être aussi parce que le fluor peut plus facilement donner des liaisons partielles que le chlore.

III - Formation de pyridynes

Puisque nous formons la chloro-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine nous sommes dans les conditions d'obtention de la chloro-4 pyridyne-2,3 107 que nous pouvons espérer piéger par le furanne.

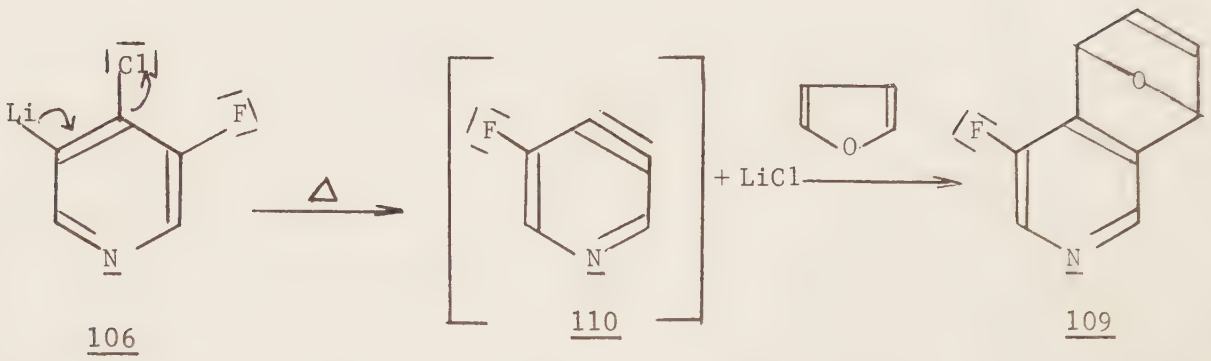


105 107 108

En opérant dans l'éther éthylique nous ne pouvons pas obtenir de chloro-4 endoxo-5,8 dihydro-5,8 quinoléine 108.
Nous tentons cette même réaction dans le THF et nous isolons la fluoro-4 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine 109 avec un rendement de 10 %, mais pas de chloro-4 endoxo-5,8 dihydro-5,8 quinoléine 108.

Dans le THF, concurremment à la chloro-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine 105, il se forme de la chloro-4 fluoro-3 lithio-5 pyridine 106, qui

donne naissance à la fluoro-5 pyridyne-3,4 110.

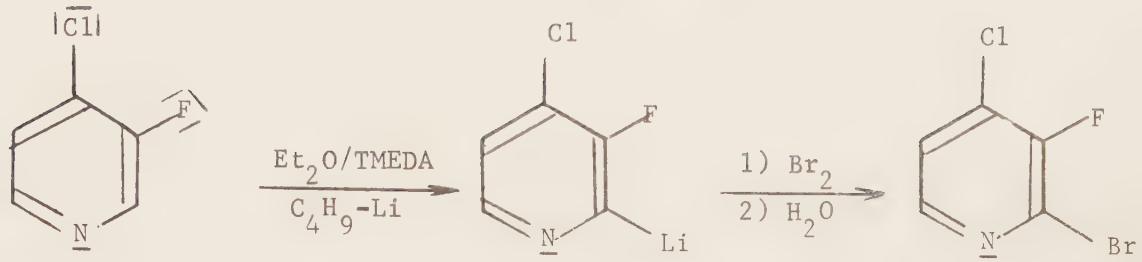


106 110 109

Comme dans le cas de la fluoro-3 pyridine 2, le dérivé lithié en 2 et fluoré en 3 ne peut pas former la pyridyne-2,3 30. La charge partielle négative en 2 est trop faible du fait de l'effet attracteur de l'azote pour permettre le départ du fluor.

Pour vérifier que la fluoro-5 pyridyne-3,4 110 se forme bien à partir de la chloro-4 fluoro-3 lithio-5 pyridine 106, nous envisageons de former dans le THF la chloro-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine 105 et d'essayer de la faire réagir dans les mêmes conditions que précédemment.

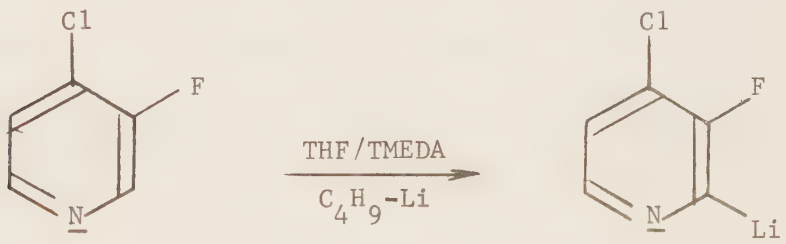
Pour obtenir la chloro-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine 105 sans la chloro-4 fluoro-3 lithio-5 pyridine 106, nous opérons par échange métal-halogène sur la bromo-2 chloro-4 fluoro-3 pyridine 111.
Nous synthétisons ce composé par action du brome sur la chloro-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine 105 obtenue par métallation de la chloro-4 fluoro-3 pyridine 93 par le butyllithium dans l'éther éthylique.



93 105 111

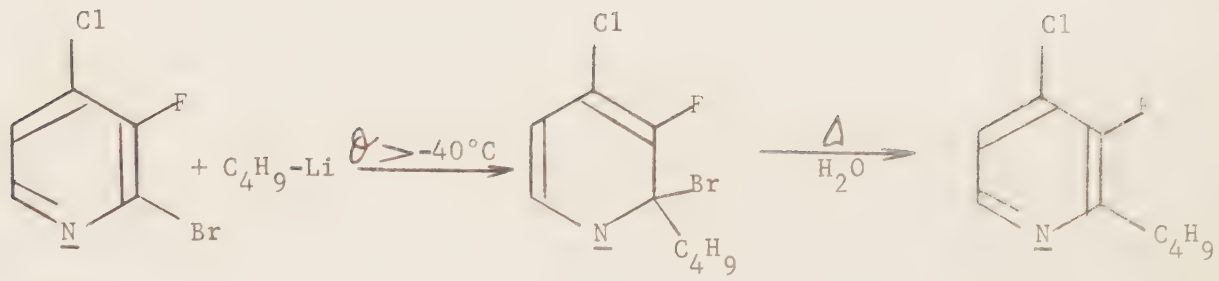
En opérant dans l'éther éthylique nous ne métallons pas le cycle en 5 et nous isolons uniquement la bromo-2 chloro-4 fluoro-3 pyridine 111 avec un rendement de 15 %.

Par échange métal-halogène entre le butyllithium et la bromo-2 chloro-4 fluoro-3 pyridine 111 dans le THF nous formons donc la chloro-4 fluoro-3 lithio-2 pyridine 105 uniquement.



111 105

Après addition de furanne le mélange est réchauffé avant hydrolyse. Dans ces conditions, nous n'isolons pas d'adduit de Diels-alder, mais un dérivé pyridinique trisubstitué et butylé avec un faible rendement. Ce composé se forme vraisemblablement par addition du butyllithium sur la bromo-2 chloro-4 fluoro-3 pyridine lors du réchauffement.



111

Puisque nous n'isolons pas d'adduit de la fluoro-5 pyridyne -3,4 110, nous avons la preuve que ce composé ne se forme pas à partir du dérivé lithié en 2 mais bien à partir de la chloro-4 fluoro-3 lithio-5 pyridine 106.

En conclusion, nous métallons la chloro-4 fluoro-3 pyridine 93 par le butyllithium essentiellement en 2. Dans le THF il y a aussi une métallation partielle en 5. Nous formons une pyridyne-3,4 que nous piègeons par réaction de Diels-Alder avec le furanne, et nous montrons que cette pyridyne se forme à partir de la chloro-4 fluoro-3 lithio-5 pyridine 106 présente dans le mélange.

CONCLUSION

Par action du butyllithium à basse température nous réussissons à métaller le cycle pyridinique lorsque celui-ci est substitué par un ou plusieurs groupements à effet attracteur, tels que le fluor, le chlore et le groupement éthoxylé. A notre connaissance aucune métallation de la pyridine n'a été réalisée jusqu'à présent.

Nous soulignons le rôle important du solvant et de la température, en particulier dans le cas de la fluoro-3 pyridine. C'est ainsi que nous mettons en évidence la régiosélectivité de la métallation de la fluoro-3 pyridine en fonction de la basicité du solvant utilisé. Nous tentons d'expliquer ce phénomène par l'influence du solvant sur la structure de l'agent métallant.

La métallation directe nous permet d'accéder à des intermédiaires très réactifs, les pyridyllithiums, à partir de produits monosubstitués facilement synthétisables, ce qui rend cette méthode très intéressante. Par réaction avec des agents électrophiles nous préparons de nombreux dérivés orthodisubstitués nouveaux tels que des silylpyridines, des arsinopyridines, des formylpyridines, des bromopyridines et des pyridylcarbinols.

Pour vérifier les positions de métallation des trois monofluoropyridines, nous synthétisons deux nouvelles orthobromofluoropyridines, la bromo-2 fluoro-3 pyridine et la bromo-3 fluoro-4 pyridine.

Les orthohalogénolithio-3,4 pyridines nous permettent de former la pyridyne-3,4 correspondante que nous piègeons par réaction de Diels-Alder avec un diène furannique. L'originalité de la métallation directe est

là encore soulignée, puisque nous piègeons la pyridyne-3,4 à partir d'une monohalogénopyridine, alors que les méthodes classiques nécessitent un dérivé orthodisubstitué.

Parallèlement à la réaction de métallation nous obtenons un produit de réaction de la fluoro-2 pyridine dont nous démontrons la structure dihydrogénée en 2,5 : il s'agit du seul dérivé de ce type connu jusqu'alors.

Pour généraliser cette méthode nous avons étudié la métallation des éthoxy, des chloro, des nitro et des diméthoxyméthylpyridines. Actuellement nous avons obtenu des résultats intéressants avec l'éthoxy-3 pyridine et avec les monochloropyridines.

Nous envisageons d'approfondir le mécanisme de la métallation directe et d'étendre cette étude à d'autres hétérocycles azotés.

BIBLIOGRAPHIE

1) Gilman et Spatz, J. Org. Chem., 16, 1485 (1951).

2) Wibaut et Heeringa, Rec. Trav. Chim., 74, 1003 (1955).

3) E. Klingsberg, The Chmistry of Heterocyclic Compounds part II, p. 425.

4) Kauffman et Boettcher, Chem. Ber., 95, 1528 (1962).

5) Abramovitch, Smith, Knaus et Saha, J. Org. Chem., 37, 1690 (1972).

6) Mallet, Thèse de docteur-Ingénieur A.O. 5963 (1972).

7) Gilman et Soddy, J. Org. Chem., 22, 1715 (1957).

8) Takik et Talik, Roczniki Chemii, 38, 777 (1964).

9) Bradlow, Calvin et Vanderwerf, J. Org. Chem., 14, 509 (1949).

10) Berrie, Newbold et Spring, J. Chem. Soc., 2043 (1952).

11) Langer, Trans. N.Y. Acad. Sci., 27, 741 (1965).

12) Chirley, Harmon et Chun Fong Cheng, J. Organomet. Chem., 69, 327 (1974).

13) Barlett, Goebel et Weber, J. Am. Chem. Soc., 91, 7425 (1969).

14) Eastham et Gibson, J. Am. Chem. Soc., 85, 2171 (1963).

15) Waack et West, J. Organomet. Chem., 5, 188 (1966).

16) Barlett, Tauber et Weber, J. Am. Chem. Soc., 91, 6362 (1969).

17) Settle, Haggerty et Eastham, J. Am. Chem. Soc., 86, 2077 (1964).

18) Bryce et Smith, J. Chem. Soc., 1086 (1954).

19) Finnegan et Altschuld, J. Organomet. Chem., 9, 193 (1967).

20) Mallan et Bebb, Chem. Rev., 69 (5), 693 (1969).

21) Roberts et Curtin, J. Am. Chem. Soc., 68, 1658 (1946).

22) Avery et Morton, J. Am. Chem. Soc., 69, 969 (1947).

23) Gronowitz, Arkiv. För. Kemii, 361 (1964).

24) Levine et Kadunce, Chem. Com., 921 (1970).

25) Cook et Wakefield, J. Chem. Soc., 1973 (1969).

26) Kauffman et Boettcher, Angew. Chem., 73, 65 (1961).

27) Kauffman, Angew. Chem., 7, 543 (1965).

28) Fleet et Fleming, J. Chem. Soc.(C), 23, 3948 (1971).

29) Letsinger et Schnizer, J. Org. Chem., 16, 869 (1951).

30) Wibaut et Holmes-Kamminga, Bull. Soc. Chim., 424 (1958).

31) Roe et Hawkins, J. Am. Chem. Soc., 69, 2443 (1947).

32) Den Hertog et Overhoff, Rec. Trav. Chim., 64, 85 (1945).

33) Roques, Zaluski, Bonhomme et Robba, Bull. Soc. Chim., 1, 245 (1971).

34) Giam et Knaus, Tetrahedron Letters, 52, 4961 (1971).

35) Pascal, Nouveau traité de chimie minérale VIII, 668.

36) Francis, Davis et Wisener, J. Org. Chem., 39, 59 (1974).

37) Link, Borne et Settliff, J, Het. Chem., 4, 641 (1967).

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Première Partie

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA FLUORO-3 ET SUR L'ETHOXY-3 PYRIDINE.

LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : massif.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les spectres sont effectués dans le chloroforme deutérié ($CDCl_3$) sur un appareil VARIAN A 60.

I.R. : Infrarouge

Les spectres sont effectués sur un appareil PERKIN-ELMER R 12, soit en film liquide, soit en pastille de bromure de potassium, soit dans le chloroforme, et les fréquences caractéristiques sont données en cm^{-1}.

E 20 : température d'ébullition sous 20 mm de mercure

F : température de fusion

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées sur une colonne aux silicones SE 30 30 %.

Les microanalyses ont été obtenues sur un appareil TECHNICON.

PREPARATION DES SOLVANTS

A - ETHER ETHYLIQUE ANHYDRE :

Après séchage sur chlorure de calcium et sulfate ferreux (peroxydes), l'éther éthylique est distillé et la tête de distillation (1/3) est éliminée. Le distillat est ensuite séché sur fil de sodium jusqu'à cessation du dégagement gazeux, puis distillé sur hydrure d'aluminium lithium. Le solvant est finalement stocké sur tamis moléculaire. Le dosage de l'eau par la méthode de KARL-FISCHER donne une teneur inférieure à 0,01 % ($< 4.10^{-6}$ moles.l^{-1}).

B - TETRAHYDROFURANEANHYDRE :

Le tétrahydrofurane est séché directement sur fil de sodium, puis distillé sur hydrure d'aluminium lithium et finalement stocké sur tamis moléculaire ; sa teneur en eau est alors inférieure à 5.10^{-6} moles, l^{-1}, $<$ 0,01 % poids.

C - TETRAMETHYLETHYLENE DIAMINE :

Ce produit est distillé sur hydrure de calcium et stocké sur hydrure de calcium.

SYNTHESES DES PRODUITS DE DEPART

A - PREPARATION DE LA FLUORO-3 PYRIDINE ET DE L'ETHOXY-3 PYRIDINE

94 g (1 mole) d'amino-3 pyridine sont dissouts dans un mélange de 380 cm^3 (2 moles) d'acide fluoborique à 34 % et de 500 cm^3 d'éthanol. On diazote à 0°C par un courant gazeux de nitrite d'éthyle (2 moles théoriques) et on complète la précipitation du fluoborate de diazonium par 500 cm^3 d'éther sulfurique. Le précipité est filtré, lavé par 200 cm^3 d'alcool absolu puis par 400 cm^3 d'éther de pétrole sec. Le sel de diazonium est ensuite décomposé dans 2 litres d'éther de pétrole séché sur anhydride phosphorique. Après décantation et extraction à l'acide chlorhydrique à 10 %, et addition des eaux mères de filtrations concentrées au bain-marie, on neutralise à la lessive de soude, et on entraîne à la vapeur. Après extraction à l'éther et séchage sur sulfate de magnésium on rectifie sur une bonne colonne à garnissage. On obtient 50 g de fluoro-3 pyridine (E 760 = 109°C), soit un rendement de 50 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_4, H_5 : 7,35 (m) ; H_2, H_6 : 8,47 (m).

Spectre IR (film liquide) : 3080, 3060, 1600, 1590, 1585, 1480, 1430, 1250, 1230, 1100, 1030, 810, 710.

Le résidu de distillation est distillé sous vide ce qui permet de récupérer 6 g d'éthoxy-3 pyridine (E 15 = 80°C) soit un rendement de 5 %.

Spectre de RMN : H_2, H_6 : 8,30 et 8,18 (t) ;
H_4, H_5 : 7,12 (m) ; H_{CH_2} : 3,99 (q) ;
H_{CH_3} : 1,37 (t).

Spectre IR : 3060, 3050, 2990, 2940, 2900, 1600, 1590, 1500, 1490, 1445, 1410, 1300, 1280, 1250, 1130, 1070, 940, 820, 725.

B - PREPARATION DE L'AMINO-3 BROMO-2 PYRIDINE

30 cm^3 de brome sont ajoutés à un mélange de 75 g de soude, 300 cm^3 d'eau et 700 g de glace. 100 g (0,5 mole) de bromo-2 nicotinamide sont ajoutés et le mélange est laissé 1/2 heure à température ambiante. Après avoir chauffé 3 heures à 80°C, on laisse reposer une nuit. Le précipité blanc est filtré, lavé avec un peu d'eau et séché au dessicateur (F = 79°C, litt. : 79°C). Avec 64,5 g de produit, le rendement est de 75 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 7,27 (t) ; H_4, H_5 : 7,2 (d) ; H_{NH_2} : 4,1.

Spectre IR (pastille KBr) : 3450, 3300, 3170, 3060, 1620, 1590, 1570, 1470, 1440, 1330, 1120, 800, 735, 700.

Analyse $C_5H_5N_2Br$				
Calc.% :	C 34,71	H 2,91	N 16,19
Tr.%	34,7	2,9	16,2

C -PREPARATION DE LA BROMO-2 FLUORO-3 PYRIDINE

10 g (0,06 mole) de bromo-2 amino-3 pyridine sont dissouts dans un mélange de 100 cm^3 d'alcool éthylique et de 30 cm^3 d'acide fluoborique à 34 % (0,14 mole). On diazote alors à 0°C par un courant de nitrite d'éthyle en excès. Le précipité est filtré, lavé à l'éthanol absolu puis au benzène sec. Le fluoborate de diazonium est ensuite décomposé dans le benzène à température ambiante puis à reflux. Après extraction à l'acide chlorhydrique à 10 % et neutralisation, on entraîne à la vapeur. Les extraits éthérés sont séchés sur sulfate de magnésium puis évaporés et le résidu est distillé sous vide (E 22 = 62°C). On obtient 2,5 g de bromo-2 fluoro-3 pyridine, soit un rendement de 34 %.

Analyse C_5H_3BrFN (176,0) Calc.% : C 34,10 H 1,70 N 7,95
Tr.% 34,2 1,8 8,0

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,20 (m) ; H_5, H_4 : 7,3 (m) ;

Spectre IR (film liquide) : 3070, 1585, 1575, 1455, 1420, 1275, 1220, 1190, 810.

REACTION DU BUTYLLITHIUM AVEC LA FLUORO-3 PYRIDINE

A - Réaction à -60°C dans Et_2O

0,055 mole de butyllithium sont ajoutés sous atmosphère d'azote sec à 250 cm^3 d'éther anhydre. A cette solution on ajoute à -60°C, 4,85 g de fluoro-3 pyridine (0,05 mole) dans 20 cm^3 d'éther anhydre. La solution se colore en jaune pâle et il y a formation d'un précipité blanc. On laisse réagir 1/2 heure à -60°C et on ajoute 4,8 g de pentanone-3 (0,055 mole) dans 20 cm^3 d'éther anhydre. La solution se décolore et on laisse remonter la température. A 0°C on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau. Après décantation et extraction de la phase aqueuse à l'éther éthylique, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et distillation, on ne récupère que de la fluoro-3 pyridine et de l'éthyl-3 heptanol-3.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_{CH_2} : 1,40 (m) ; H_{OH} : 1,22 (s) ;
H_{CH_3} : 0,85 (m).

Spectre IR (film liquide) : 3380, 2960, 2930, 2880, 2860, 1470, 1460, 1400, 1380, 1330, 1290, 1265, 1225, 1155, 1105, 1065, 1050, 1025, 975, 955, 935, 910, 905, 885, 805, 740.

Analyse			
Calc.% :	C 74,93	H 13,97
Tr.%	74,86	14,17

B - Réaction à -40°C dans l'éther sulfurique

La réaction est conduite comme précédemment, mais après addition à -60°C le mélange réactionnel est réchauffé 1/2 heure à -40°C. La solution prend une coloration plus foncée et se décolore après addition de 4,8 g de pentanone-3 dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Après hydrolyse, extraction, séchage et évaporation, le résidu est distillé sous vide.

On obtient : 2,3 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine (E 4 = 70°C) soit un rendement de 25 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,38 (q) ; H_{OH} : 5,52 (s) ; H_5, H_4 : 7,35 (m) ; H_{CH_2} : 1,95 (m) ; H_{CH_3} : 0,66 (t).

Spectre IR (film liquide) : 3400, 3070, 2970, 2940, 2880, 2860, 1600, 1560, 1440, 1390, 1370, 1260, 1230, 1160, 1090, 1050, 970, 800, 760, 680.

Analyse $C_{10}H_{14}F\ N\ O$ (183,2)						
Calc.% :	C	65,54	H	7,70	N	7,64
Tr.%		65,7		7,9		7,8

1,4 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 fluoro-3 pyridine (E 4 = 90°C) soit un rendement de 15 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,38 (m) ; H_5 : 7,62 (q) ; H_{OH} : 2,95 (s) ; H_{CH_2} : 1,95 (m) ; H_{CH_3} : 0,78 (t).

Spectre IR (pastille KBr) : 3230, 3060, 2990, 2970, 2950, 2890, 1615, 1555, 1490, 1460, 1430, 1420, 1300, 1280, 1230, 1210, 1185, 1160, 1110, 1060, 980, 845, 695.

Analyse $C_{10}H_{14}F\,N\,O$ (183,2)						
	Calc.% :	C	65,54	H	7,70	N	7,64
	Tr.%		65,6		7,6		7,5

Parallèlement à ces deux produits, on isole de l'éthyl-3 heptanol-3 et de la fluoro-3 pyridine.

C - Action à -40°C dans le THF

0,055 mole de butyllithium sont ajoutés sous atmosphère d'azote sec à 250 cm^3 de THF sec. A cette solution sont ajoutés à -60°C 4,85 g (0,05 mole) de fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 de THF. La solution jaune pâle est réchauffée une demi-heure à -40°C et se colore en brun clair. Après addition de 4,8 g de pentanone-3 (0,055 mole) dans 20 cm^3 de THF sec, la température est ramenée à 0°C et le mélange est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction de la phase aqueuse à l'éther sulfurique, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrées à l'évaporateur rotatif. La distillation sous vide du résidu nous permet d'isoler :

* 0,9 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine (E 4 = 70°C) soit un rendement de 10 %.

* 2,7 g de fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 pyridine (E 4 = 90°C) soit un rendement de 30 %.

On isole par ailleurs de l'éthyl-3 heptanol-3 et de la fluoro-3 pyridine. La fluoro-3 pyridine ne peut pas être isolée quantitativement car elle forme un azéotrope avec l'éther sulfurique et disparaît en grande partie lors de l'élimination des solvants.

D - Action à -40°C dans l'éther sulfurique en présence de TMEDA

Comme précédemment on prépare une solution de 0,055 mole de butyllithium dans l'éther sulfurique sec sous azote sec. On ajoute alors à -60°C une solution de 6,4 g (0,055 mole) de TMEDA dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Un précipité blanc apparaît et on laisse la solution un quart d'heure à -60°C. La suite des opérations est la même que précédemment et après distillation on isole :

* 0,9 g de fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 pyridine soit un rendement de 10 %.

* 6 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine soit un rendement de 65 %.

E - Action à -40°C dans le THF en présence de TMEDA

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans le THF on ajoute sous atmosphère d'azote sec à -60°C une solution de 6,4 g (0,055 mole) de TMEDA et la température est maintenue un quart d'heure à -60°C. On ajoute alors à -60°C une solution de 4,85 g (0,05 mole) de fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 de THF sec et on remonte la température 1/2 heure à -40°C. A la solution brun clair est ajouté 4,8 g de pentanone-3 (0,055 mole) dans 20 cm^3 de THF sec. Après réchauffement à 0°C et hydrolyse par 100 cm^3 d'eau, la phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther sulfurique. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. La distillation sous vide du résidu permet d'isoler 4,6 g de fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 soit un rendement de 50 %.

F - Action du butyllithium sur la bromo-2 fluoro-3 pyridine

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 d'éther éthylique anhydre, on ajoute à -60°C sous atmosphère d'azote sec 8,4 g (0,05 mole) de bromo-2 fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 d'éther sec. Après 1/2 heure à -60°C on ajoute lentement 4,8 g de pentanone-3 dans 20 cm^3 d'éther et on laisse remonter la température à 0°C avant d'hydrolyser le milieu par 100 cm^3 d'eau. Les extraits éthérés de la phase aqueuse sont séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés sous vide avant de distiller le résidu.
On obtient 7,4 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine soit un rendement de 85 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,34 (q) ; H_4, H_5 : 7,35 (m) ; H_{OH} : 5,50 (s) ; H_{CH_2} : 1,97 (m) ; H_{CH_3} : 0,66 (t).

Spectre IR (film liquide) : 3410, 3080, 2980, 2940, 2890, 2870, 1610, 1570, 1450, 1390, 1330, 1310, 1260, 1230, 1185, 1160, 1095, 1050, 975, 950, 905 845, 810, 760, 680.

Analyse $C_{10}H_{14}F\ N\ O$ (183,2)				
Calc.% :	C 65,54	H 7,70	N 7,64
Tr.%	64,9	7,3	7,9

G - Action du butyllithium sur la bromo-4 fluoro-3 pyridine

A une solution de 0,044 mole de butyllithium dans 250 cm^3 d'éther anhydre on ajoute à -60°C sous atmosphère d'azote sec, 7 g (0,04 mole) de bromo-4 fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Après 1/4 d'heure à -60°C on ajoute une solution de 3,8 g (0,044 mole) de pentanone-3 dans 20 cm^3 d'éther anhydre. On hydrolyse à 0°C par 100 cm^3 d'eau puis la phase aqueuse est extraite à l'éther, les extraits séchés sont concentrés sous vide, et le résidu est distillé sous pression réduite. On obtient 6,4 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 fluoro-3 pyridine soit un rendement de 88 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,46 (m) ; H_5 : 7,56 (q) ; H_{OH} : 2,50 (s) ; H_{CH_2} : 1,98 (m) ; H_{CH_3} : 0,77 (t).

REACTION DE COMPOSES ELECTROPHILES AVEC LES DERIVES LITHIES DE LA FLUORO-3 PYRIDINE

A - Reaction du chlorotriméthylsilane

1) Le lithien est formé dans l'éther sulfurique à -40°C en présence de TMEDA sur 0,1 mole de fluoro-3 pyridine. A 20 cm^3 d'éther sec on ajoute à la pipette 12 g (0,11 mole) de chlorotriméthylsilane distillé sur CaH_2 et stocké sur CaH_2. Cette solution est versée goutte à goutte sous atmosphère d'azote sec au mélange réactionnel et la température est ramenée à 0°C avant hydrolyse par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction de la phase aqueuse et séchage des extraits éthérés sur $MgSO_4$, on concentre sous vide. La distillation sous vide du résidu permet d'isoler 11 g d'un mélange de deux produits (E 80 = 100 - 105°C). Ces deux composés sont séparés par chromatographie en phase gazeuse et le rapport des aires des pics nous permet d'estimer les proportions relatives des deux produits, donc leur rendement :

* 16 % de fluoro-3 triméthylsilyl-4 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,37 (m) ; H_5 : 7,28 (t) ; H_{CH_3} : 0,23 (d)

Spectre IR (film liquide) : 3060, 2960, 2900, 1595, 1535, 1415, 1330, 1280, 1275, 1260, 1240, 1210, 1115, 1105, 1065, 860, 780, 770, 740, 710.

Analyse $C_8H_{12}N\,F\,Si$ (169,27)				
Calc.% :	C 56,76	H 7,14	N 8,27
Tr.%	56,7	7,01	8,31

* 50 % de fluoro-3 triméthylsilyl-2 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,50 (q) ; H_4, H_5 : 7,23 (m) ; H_{CH_3} : 0,36 (d).

Spectre IR (film liquide) : 3050, 2960, 2890, 1585, 1550, 1440, 1420, 1250, 1200, 1120, 1080, 850, 800, 760, 730.

Analyse $C_8H_{12}NFSi$ (169,27)				
Calc.% :	C 56,76	H 7,14	N 8,27
Tr.%	57,1	6,95	8,70

2) Le lithien étant formé dans le THF sur 0,1 mole en présence de TMEDA, on opère comme précédemment et après distillation on isole 12,8 g de fluoro-3 triméthylsilyl-4 pyridine (E 80 = 105°C) soit un rendement de 75 %.

B - Réaction de la diméthyliodoarsine

1) Synthèse de la diméthyliodoarsine : J.A.C.S., 76, 4031, (1954)

Le procédé utilisé est décrit par GILMAN et AVAKIAN : 350 g d'iodure de méthyl sont ajoutés à une solution de 110 g d'anhydride arsénieux et de 194 g de soude dans 2 litres d'alcool éthylique. Après 20 heures on évapore et le résidu est acidifié à l'acide chlorhydrique et saturé par l'anhydride sulfureux. (Pendant le passage d'anhydride sulfureux on ajoute par petites portions 110 g d'iodure de sodium). Le précipité de diodométhylarsine est filtré et dissout dans 800 cm^3 d'alcool éthylique auxquels on ajoute une solution de 208 g de soude dans 300 cm^3 d'eau et 85 cm^3 d'iodure de méthyle. Après évaporation et acidification à l'acide chlorhydrique, on sature par l'anhydride sulfureux. La phase aqueuse est décantée, extraite à l'éther sulfurique, lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. La distillation fournit 190 g de diméthyliodoarsine (E 760 = 157°C) soit un rendement de 46 %.

2) Les dérivés lithiés étant préparés sur 0,05 mole de fluoro-3 pyridine dans l'éther éthylique à -40°C en présence de TMEDA, on ajoute une solution de 13 g (0,055 mole) de diméthyliodoarsine dans 20 cm^3 d'éther. Après réchauffement du milieu à 0°C et hydrolyse par 100 cm^3 d'eau, la phase aqueuse est décantée, extraite à l'éther et les extraits sont séchés sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant le résidu est distillé sous vide et on obtient 6,4 g d'un mélange de deux produits (E 16 = 83 - 85°C). La séparation est effectuée par chromatographie en phase gazeuse et on estime le pourcentage des deux produits, donc leur rendement d'après l'aire des pics :

* 10 % de diméthylarsino-4 fluoro-3 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,36 (m) ; H_5 : 7,31 (t) ; H_{CH_3} : 1,30 (s).

Spectre IR (film liquide) : 3050, 2990, 2910, 1580, 1550, 1440, 1410, 1250, 1200, 1070, 900, 850, 825, 800, 730.

Analyse C_7H_9N F As (201,08)

Calc. % :	C 41,81	H 4,51	N 6,96
Tr. %	41,7	4,32	6,95

* 54 % de diméthylarsino-2 fluoro-3 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,50 (m) ; H_4, H_5 : 7,20 (m) ; H_{CH_3} : 1,30 (s).

Spectre IR (film liquide) : 3040, 2980, 2920, 1580, 1535, 1470, 1450, 1400, 1270, 1260, 1240, 1230, 1200, 1180, 1160, 1070, 1050, 900, 850, 820, 720, 650

Analyse C_7H_9N F As (201,08)

Calc. % :	C 41,81	H 4,51	N 6,96
Tr. %	41,5	4,4	6,8

3) En opérant comme précédemment mais en utilisant du THF comme solvant à la place de l'éther, on isole en fin de manipulation :

* 4 % de diméthylarsino-2 fluoro-3 pyridine

* 67 % de diméthylarsino-4 fluoro-3 pyridine

C - Action de l'acétone

Le dérivé lithié de la fluoro-3 pyridine est préparé dans l'éther à -40°C sur 0,05 mole et on ajoute une solution de 3,2 g (0,055 mole) d'acétone anhydre dans 20 cm^3 d'éther sec. Après hydrolyse par 100 cm^3 d'eau à 0°C, on décante, la phase aqueuse est extraite à l'éther et les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés et la distillation sous vide nous permet d'isoler 3,2 g d'un mélange de deux produits (E 16 = 80 - 90°C). Par chromatographie en phase gazeuse les produits sont séparés et l'aire des pics nous permet d'estimer les rendements des deux composés :

* 15 % de fluoro-3 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-4 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,32 (m) ; H_5 : 7,68 (q) ; H_{OH} : 4,58 (s) ; H_{CH_3} : 1,65 (d).

Spectre IR ($CHCl_3/CHCl_3$) : 3600, 3230, 3060, 2990, 2940, 1615, 1555, 1490, 1415, 1370, 1290, 1220, 1195, 1170, 1100, 1060, 970, 850, 840.

Analyse $C_8H_{10}NFO$ (155,17)						
	Calc.% :	C	61,95	H	6,45	N 9,03
	Tr.%		61,8		6,6	8,8

* 25 % de fluoro-3 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-2 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,33 (m) ; H_4, H_5 : 7,86 (m) ; H_{OH} : 5,53 (s) ; H_{CH_3} : 1,58 (d).

Spectre IR (film liquide) : 3410, 3080, 2980, 2940, 1610, 1445, 1390, 1370, 1260, 1250, 1195, 1175, 1095, 970, 845, 810, 770, 690.

Analyse $C_8H_{10}N\ F\ O$ (155,17)						
Calc.% :	C	61,95	H	6,45	N	9,03
Tr.%		62,2		6,8		9,5

D - Action du diméthylformamide

I - Dans le THF :

Le dérivé lithié de la fluoro-3 pyridine (0,05 mole) est formé dans le THF à -40°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 4 g de diméthylformamide (0,055 mole) dans 20 cm^3 de THF. On laisse le milieu réactionnel sur bain d'acétone-carboglace 24 heures et on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau à 0°C. Après décantation, extraction et séchage, la phase organique est concentrée et le résidu est distillé sous vide. On obtient alors :

* 3 g de fluoro-3 formyl-4 pyridine
(E 25 = 70°C), soit un rendement de 50 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_{CHO} : 10,50 (s) ; H_2, H_6 : 8,70 (t) ; H_5 : 7,70 (t).

Spectre IR (film liquide) : 3060, 2890, 1710, 1605, 1570, 1485, 1415, 1295, 1250, 1215, 1195, 1140, 1050, 840, 810, 770, 730, 650.

Analyse $C_6H_4F\ N\ O$ (125,11) Calc.% : C 57,61 H 3,22 N 11,19
Tr.% 57,4 3,3 11,0

* 0,8 g de butyl-2 fluoro-3 pyridine
(E 25 = 80°C), soit un rendement de 10 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,36 (m) ; H_4, H_5 : 7,20 (m) ;
H_{CH_2} : 2,86 et 1,50 (m) ; H_{CH_3} : 0,92 (t).

Spectre IR (film liquide) : 3070, 2960, 2930, 1610, 1580, 1460, 1425, 1250, 1175, 1130, 1080, 810.

Analyse $C_9H_{12}\ F\ N$ (153,20) Calc.% : C 70,55 H 7,89 N 9,14
Tr.% 69,8 7,9 9,3

II - Dans l'éther :

Le dérivé lithié de la fluoro-3 pyridine (0,1 mole) est formé dans l'éther à -40°C. Une solution de 8g (0,11 mole) de diméthyl-formamide dans 20 cm^3 d'éther est ajoutée goutte à goutte et le mélange est laissé 24 heures sur bain d'acétone-carboglace. Après hydrolyse à 0°C par 100 cm^3 d'eau, la phase organique est décantée, la phase aqueuse extraite à l'éther et les extraits sont séchés sur sulfate de magnésium. Après évaporation et distillation sous vide on obtient :

* 2,3 g de butyl-2 fluoro-3 pyridine
(E 16 = 70°C), soit un rendement de 15 %

* 1,8 g de butyl-2 fluoro-3 formyl-5 pyridine
(E 4 = 96°C), soit un rendement de 10 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_{CHO} : 10,08 (d) ; H_6 : 8,79 (t) ; H_4 : 7,87 (q) ; H_{CH_2} : 2,95 et 1,69 (m) ; H_{CH_3} : 0,95 (t).

Spectre IR (film liquide) : 3070, 2960, 2940, 2870, 2840, 1705, 1610, 1570, 1470, 1420, 1385, 1280, 1260, 1240, 1125, 910, 770, 750.

Analyse $C_{10}H_{12}F\ N\ O$ (181,21)				
Calc.% :	C 66,28	H 6,67	N 7,73
Tr.%	66,5	6,6	7,8

E - Action du brome

I -Dans le THF :

Le dérivé lithié de la fluoro-3 pyridine est formé dans le THF sur 0,05 mole à -40°C et on coule très lentement 9 g de brome (0,055 mole). La solution devient très foncée puis s'éclaircit en fin d'addition. La température est ramenée à 0°C et le mélange est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction à l'éther, séchage sur sulfate de magnésium, les solvants sont évaporés et le résidu est distillé sous vide. On obtient 2,2 g d'un mélange de deux composés qui sont séparés par chromatographie en phase gazeuse :

* 5 % de bromo-2 fluoro-3 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,20 (m) ; H_4, H_5 : 7,30 (m).

Spectre IR (film liquide) : 3070, 1585, 1455, 1420, 1275, 1245, 1215, 1120, 1075, 1055, 810, 730, 670.

Analyse $C_5H_3Br\ F\ N$ (176,00)				
Calc.% :	C 34,10	H 1,70	N 7,95
Tr.%	34,2	1,8	8,0

* 20 % de bromo-4 fluoro-3 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,33 (s) ; H_6 : 8,22 (d) ; H_5 : 7,50 (t).

Spectre IR (film liquide) : 3050, 1570, 1480, 1415, 1285, 1250, 1215, 1190, 1075, 1050, 910, 880, 830, 720, 665.

Analyse C_5H_3BrFN (176,00)						
	Calc.% :	C	34,10	H	1,70	N	7,95
	Tr.%		34,3		1,7		7,9

II - Dans l'éther :

Le dérivé lithié de la fluoro-3 pyridine est formé dans l'éther sur 0,1 mole à -40°C en présence de TMEDA. On coule alors lentement 18 g de brome puis on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau après avoir remonté la température à 0°C. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther et les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Les solvants sont ensuite évaporés et le résidu est distillé sous vide. On isole alors 6 g d'un mélange de bromo-4 fluoro-3 pyridine et de bromo-2 fluoro-3 pyridine. Par distillation sur la colonne à bande tournante, on isole 4,5 g de bromo-2 fluoro-3 pyridine (E 100 = 96°C) soit un rendement de 25 %. Le reste du distillat consiste en 1,5 g de bromo-4 fluoro-3 pyridine contenant un peu de bromo-2 fluoro-3 pyridine. Les caractéristiques de la bromo-2 fluoro-3 pyridine ainsi obtenue concorde parfaitement avec celles du produit obtenu à partir de l'amino-3 bromo-2 pyridine.

REACTION DE DIELS ALDER

A - Dans le THF avec le furane

Les dérivés lithiés de la fluoro-3 pyridine sont formés dans le THF à -40°C sur 0,1 mole. On ajoute 100 cm^3 de furane, on laisse remonter la température et on laisse 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel noir sombre est hydrolysé, décanté et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Après séchage des extraits et évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide et on obtient :

* 2,2 g d'endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine
(E 4 = 105°C), soit un rendement de 15 %

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,44 (s) ; H_8 : 8,26 (d) ;
H_4 : 7,21 (d) ; H_6, H_7 : 6,98 (s) ;
H_5, H_6 : 5,75 (d).

Spectre IR (film liquide) : 3030, 2960, 1620, 1600, 1590, 1455, 1420, 1285, 1210, 1180, 1150, 1130, 1025, 1000, 880, 860, 840, 805, 765, 710, 650.

Analyse C_9H_7N O (145,16)				
Calc.% :	C 74,48	H 4,82	N 9,65
Tr.%	72,9	5,4	9,9

B - Dans l'éther avec le furane

Le mode opératoire est le même que précédemment, mais on opère dans l'éther éthylique anhydre sur 0,05 mole à -40°C. La distillation sous vide nous permet d'isoler :

* 1,4 g d'endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine
(E 4 = 100 - 105°C), soit un rendement de 20 %

* 1,5 g de butyl-2 fluoro-3 pyridine
(E 16 = 70°C), soit un rendement de 20 %.

C - Dans le THF avec le diméthyl-2,5 furane

On opère comme précédemment sur 0,1 mole de fluoro-3 pyridine dans le THF à -40°C. Le diméthyl-2,5 furane est ajouté à froid, la température est ramenée lentement à l'ambiante et le milieu réactionnel est laissé à température ambiante 2 heures avant d'être hydrolysé par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction de la phase aqueuse, séchage des extraits et évaporation des solvants, le résidu est distillé sous vide, et on obtient :

* 2 g de diméthyl-5,8 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine (E 4 = 115°C, F = 92°C), soit un rendement de 12 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_1 : 8,29 (s) ; H_3 : 8,25 (d) ; H_4 : 7,07 (q) ; H_6, H_7 : 6,73 (q) ; $H_{CH_{3,5}}$ et $H_{CH_{3,8}}$: 1,87 (s) et 1,82 (s).

Spectre IR (film solide) : 3080, 3040, 2990, 2940, 1610, 1595, 1460, 1450, 1425, 1395, 1330, 1320, 1250, 1180, 1165, 1150, 1115, 1105, 1020, 900, 870, 840, 790, 770, 720, 665.

Analyse $C_{11}H_{11}N\,O$ (173,22)				
Calc.% :	C 76,30	H 6,35	N 8,09
Tr.%	75,9	6,2	8,0

D - Dans le THF avec le méthyl-2 furane

Le mode opératoire est le même que précédemment, mais le diène utilisé est le méthyl-2 furane. Après distillation sous vide (E 4 = 104 - 108°C) on obtient 2 g d'un liquide.
Le spectre de RMN met en évidence un mélange (1/2, 1/2) de deux isomères qui ne peuvent être séparés par chromatographie en phase gazeuse.

Il s'agit d'un mélange de méthyl-5 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine et de méthyl-8 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine que l'on obtient avec un rendement de 13 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_1, H_3 : 8,3 (m) ; H_4 : 7,05 (m) ; H_5, H_8 : 6,73 (q) ; H_6, H_7 : 5,66 (q) ; H_{CH_3} : 1,93 (s) et 1,86 (s).

Spectre IR (film liquide) : 3080, 3040, 2990, 2940, 1610, 1590, 1420, 1395, 1325, 1310, 1290, 1270, 1250, 1200, 1175, 1160, 1140, 1120, 1090, 1065, 1025, 1015, 980, 905, 885, 870, 840, 805, 775, 760, 715.

Analyse $C_{10}H_9NO$ (159,19)				
Calc.% :	C 75,50	H 5,66	N 8,81
Tr.%	75,3	5,8	8,7

REACTION DU BUTYLLITHIUM SUR L'ETHOXY-3 PYRIDINE

A - Formation du dérivé lithié dans le THF anhydre en présence de TMEDA et action de chlorotriméthylsilane

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 de THF anhydre à -60°C sous atmosphère d'azote sec sont ajoutés 6,4 g (0,055 mole) de TMEDA dans 20 cm^3 de THF. Le mélange est laissé 1/4 d'heure à -60°C après quoi on coule goutte à goutte 6,15 g (0,05 mole) d'éthoxy-3 pyridine dans 20 cm^3 de THF. La solution devient rouge orangé et on laisse 1/2 heure à -40°C avant d'ajouter lentement une solution de 6 g (0,055 mole) de chlorotriméthylsilane dans 20 cm^3 de THF. La solution se décolore et on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau après avoir laissé remonter la température à 0°C. La phase aqueuse est décantée, extraite à l'éther, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous vide.
La distillation du résidu permet d'isoler 8,5 g d'éthoxy-3 triméthylsilyl-2 pyridine (E 4 = 85°C) soit un rendement de 87 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,40 (q) ; H_4, H_5 : 7,08 (m) ; H_{CH_2} : 4,04 (q) ; $H_{CH_3-CH_2}$: 1,46 (t) ; H_{CH_3-Si} : 0,34 (s).

Spectre IR (film liquide) : 3050, 2980, 2960, 2900, 1580, 1555, 1445, 1420, 1395, 1275, 1250, 1205, 1140, 1120, 1095, 1060, 1045, 930, 850, 800, 760, 735.

Analyse $C_{10}H_{17}N\,O\,Si$ (195,34)				
Calc.% :	C 61,49	H 8,77	N 7,17
Tr.%	61,4	8,6	7,2

On isole par ailleurs 7 % d'éthoxy-3 pyridine n'ayant pas réagi.

B - Formation du dérivé lithié dans l'éther éthylique anhydre en présence de TMEDA et action du chlorotriméthylsilane

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 d'éther anhydre sous atmosphère d'azote sec, on ajoute à -60°C, 6,4 g (0,055 mole) de TMEDA dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Il y a formation d'une suspension blanche et le milieu est laissé 1/4 d'heure à -60°C avant d'ajouter, goutte à goutte, 6,15 g (0,05 mole) d'éthoxy-3 pyridine dans 20 cm^3 d'éther anhydre. La solution devient jaune pâle puis réagit lorsque la température est ramenée à -40°C pendant 1/2 heure. On coule alors lentement 6 g (0,055 mole) de chlorotriméthylsilane dans 20 cm^3 d'éther anhydre, et une fois la température remontée à 0°C, on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction et séchage des phases éthérées, les solvants sont concentrés sous vide et le résidu est distillé sous pression réduite.

On isole alors 1,7 g d'éthoxy-3 pyridine, soit un rendement de 25 % et 4,1 g d'éthoxy-3 triméthylsilyl-2 pyridine, soit un rendement de 42 %.

C - Action de l'eau lourde

Le dérivé lithié est formé dans le THF en présence de TMEDA à -40°C sur 0,05 mole d'éthoxy-3 pyridine. Après 1/2 heure à -40°C, on ajoute une solution de 1 g de D_2O dans 20 cm^3 de THF. Après avoir remonté le température à 0°C, on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction de la phase aqueuse et séchage des extraits sur sulfate de magnésium, les solvants sont concentrés sous vide. La distillation du résidu nous permet d'isoler 5 g d'un mélange d'éthoxy-3 pyridine et de deutério-2 éthoxy-3 pyridine.

Le spectre de RMN nous permet d'estimer le mélange à 88 % de deutério-2 éthoxy-3 pyridine et 12 % d'éthoxy-3 pyridine.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,32 (s) ; H_6 : 8,17 (t) ; H_4, H_5 : 7,13 (d) ; H_{CH_2} : 3,97 (q) ; H_{CH_3} : 1,35 (t).

Analyse

Calc.% éthoxy-3 pyridine	C 68,27	H 7,37	N 11,37
deutério-2 éthoxy-3 pyridine	67,72	8,12	11,28
mélange 88 % + 12 %	67,77	8,04	11,29
Tr.%	67,6	7,6	11,1

D - Action de la diméthyliodoarsine

On prépare le dérivé lithié de l'éthoxy-3 pyridine (0,05 mole) dans le THF anhydre à -40°C en présence de TMEDA. Après 1/2 heure de réaction à -40°C on coule lentement 13 g (0,055 mole) de diméthyl iodoarsine dans 20 cm^3 de THF anhydre. On laisse ensuite remonter la température à 0°C et le milieu est alors hydrolysé par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction, séchage et concentration, le résidu est distillé sous vide et nous permet d'isoler 7,5 g de diméthylarsino-2 éthoxy-3 pyridine (E 4 = 95°C) soit un rendement de 65 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,25 (q) ; H_3, H_4 : 7,04 (m) ; H_{CH_2} : 4,05 (q) ; $H_{CH_3-CH_2}$: 1,43 (t) ; H_{CH_3-As} : 1,25 (s).

Spectre IR (film liquide) 3060, 2990, 2970, 2920, 2900, 1570, 1555, 1445, 1410, 1390, 1275, 1260, 1205, 1135, 1115, 1085, 1045, 925, 900, 855, 800, 745.

Analyse $C_9H_{14}NO\,As$ (227,14)	Calc.% : C 47,59	H 6,21	N 6,17
	Tr.% 47,5	6,5	6,1

E - Action du diméthylformamide

On opère comme précédemment sur 0,1 mole d'éthoxy-3 pyridine et après formation du dérivé lithié, on ajoute lentement une solution de 8g de diméthylformamide (0,11 mole) dans 20 cm^3 de THF anhydre. On laisse la solution se réchauffer à 0°C et on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau. La solution aqueuse est décantée, extraite à l'éther, et après séchage sur sulfate de magnésium, les solvants sont évaporés sous vide. La distillation du résidu permet d'isoler 4 g d'éthoxy-3 formyl-2 pyridine (E 5 = 107°C) soit un rendement de 27 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_{CHO} : 10,38 (s) ; H_6 : 8,36 (t) ; H_4, H_5 : 7,33 (m) ; H_{CH_2} : 4,20 (q) ; H_{CH_3} : 1,50 (t).

Spectre IR (film liquide) 3050, 2970, 2940, 2850, 2800, 1705, 1580, 1570, 1395, 1295, 1250, 1180, 1165, 1130, 1045, 935, 865, 815, 785, 750, 685, 675.

Analyse $C_8H_9NO_2$ (151,16)				
Calc.% :	C 63,57	H 6,00	N 9,27
Tr. %	63,7	5,3	8,6

F - Action de la pentanone-3

On opère comme précédemment pour former le dérivé lithié sur 0,05 mole d'éthoxy-3 pyridine et on ajoute lentement une solution de 4,8 g (0,055 mole) de pentanone-3 dans 20 cm^3 de THF anhydre. Après hydrolyse à 0°C, la phase aqueuse est décantée et extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium,

les solvants sont évaporés et le résidu, distillé sous vide nous permet d'obtenir :

- de l'éthoxy-3 pyridine de départ
- 4 g d'éthoxy-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 pyridine

(E 4 = 115°C), soit un rendement de 40 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,06 (t) ; H_4, H_5 : 7,14 (m) ; H_{OH} : 5,9 (s) ; H_{CH_2-O} : 4,05 (q) ; $H_{CH_3-CH_2-O}$: 1,44 (t) ; H_{CH_2-COH} : 2 (m) ; $H_{CH_3-CH_2COH}$: 0,60 (t).

Spectre IR (film liquide) 3320, 3080, 2980, 2940, 2930, 2890, 2860, 1595, 1580, 1460, 1400, 1375, 1290, 1230, 1195, 1175, 1120, 1105, 1060, 1045, 975, 930, 810, 795, 770, 705.

Analyse $C_{12}H_{19}NO_2$ (209,29)

	C	H	N
Calc.% :	68,87	9,15	6,69
Tr. %	68,5	8,6	6,5

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA FLUORO-4 PYRIDINE

A - Synthèse de la fluoro-4 pyridine et de la bromo-3 fluoro-4 pyridine

I - Préparation de la fluoro-4 pyridine

94 g d'amino-4 pyridine (1 mole) sont dissouts dans 850 cm^3 d'acide fluoborique à 34 % (4 moles). On ajoute lentement 69 g (1 mole) de nitrite de sodium solide en maintenant la température entre 0 et 5°C. Le sel de diazonium formé est décomposé à température ambiante pendant deux heures. Le mélange est alors refroidi à -10°C sur bain d'acétone-carboglace et on neutralise rapidement avec de la lessive de soude. Après extraction à l'éther(4 x 500 cm^3) on sèche sur sulfate de magnésium à -25°C. Après évaporation de l'éther à l'évaporateur rotatif, on distille sous vide d'azote (E 180 = 65°C) et la fluoro-4 pyridine est conservée en solution éthérée au congélateur (m = 20 g). Le rendement est de 20 %. A température ou à l'humidité ambiante, le produit se dégrade en un solide jaune.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_3, H_5 : 6,67 (m) ; H_2, H_6 : 8,25 (m).

II - Synthèse de l'amino-4 bromo-3 pyridine

On part de 1,3 mole de bromo-3 pyridine et on prépare la bromo-3 nitro-4 pyridine N-oxyde.

La réduction est effectuée dans une solution de 3,6 kg de sulfate ferreux dans 5 litres d'eau. On porte à ébullition et on ajoutegoutte à goutte de l'ammoniaque concentré jusqu'à disparition totale de la coloration jaune et maintient d'une coloration noire. Environ 2 litres d'ammoniaque concentré sont nécessaires.
La phase aqueuse est extraite en continu par l'éther pendant 48 heures, puis après séchage sur sulfate de magnésium, l'éther est évaporé sous

Deuxième Partie

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA FLUORO-4 PYRIDINE ET SUR LA FLUORO-2 PYRIDINE.

vide et le produit séché au dessicateur.
On obtient 120 g d'amino-4 bromo-3 pyridine (F = 70°C, litt. = 70°C), soit un rendement à partir de la bromo-3 pyridine de 53 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,39 (s) ; H_6 : 8,06 (d) ;
H_5 : 6,62 (d) ; H_{NH_2} : 5,23 (s).

Spectre IR (pastille de KBr) : 3430, 3370, 3140, 3020, 1625, 1580, 1500, 1420, 1390, 1340, 1310, 1275, 1190, 1145, 1085, 1020, 940, 835.

Analyse $C_5H_5N_2Br$ (173,0)						
	Calc.% :	C	34,71	H	2,91	N	16,19
	Tr.%		34,5		2,9		16,1

III - Synthèse de la bromo-3 fluoro-4 pyridine

A une solution de 128 g (0,7 mole) d'amino-4 bromo-3 pyridine dans 700 cm^3 d'acide fluoborique à 34 %, on ajoute par petites portions 50 g (0,7 mole) de nitrite de sodium en maintenant la température entre 0 et 5°C. En fin d'addition on réchauffe la solution sur bain-marie. La décomposition du sel de diazonium débute vers 30°C et s'achève à 60°C. Le mélange est ensuite neutralisé rapidement à -5°C par de la soude concentrée avant d'extraire à l'éther sulfurique. La solution éthérée est séchée sur sulfate de magnésium à -25°C avant de la concentrer sous vide. La distillation sous vide d'azote permet d'isoler 12,5 g de bromo-3 fluoro-4 pyridine (E 20 = 70°C), soit un rendement de 10 % et le produit est conservé en solution éthérée après analyse.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,79 (d) ; H_6 : 8,57 (q) ;
H_5 : 7,18 (q).

Spectre IR (film liquide) 3100, 1600, 1500, 1420, 1400, 1310, 1280, 1200, 1100, 1050, 860, 750, 720.

Analyse C_5H_3N Br F (176,00) :

Calc.%	C	34,10	H	1,70	N	7,95
Tr.%		33,8		1,8		7,9

B - Réaction du butyllithium sur la fluoro-4 pyridine

I - Formation du lithien

On additionne 0,055 mole de butyllithium sous atmosphère d'azote sec à 250 cm^3 de THF. Au milieu réactionnel refroidi à -60°C, on ajoute alors une solution de 6,4 g (0,055 mole) de TMEDA dans 20 cm^3 de THF et on laisse le mélange 1/2 heure à -60°C. Une solution de 4,85 g (0,05 mole) de fluoro-4 pyridine dans l'éther éthylique anhydride est alors versée lentement goutte à goutte et le milieu se colore en jaune pâle. La température est alors ramenée à -40°C pendant 1/2 heure avant l'introduction du réactif.

II - Action de l'acétone

On coule goutte à goutte une solution de 3,2 g (0,055 mole) d'acétone sèche dans 20 cm^3 de THF et on laisse la température remonter à 0°C avant d'hydrolyser par 100 cm^3 d'eau. La phase organique est alors décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Après séchage des extraits sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants, le résidu est distillé sous vide.

On obtient 5 g de fluoro-4 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine (E 15 = 124°C), soit un rendement de 65 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,86 (d) ; H_6 : 8,40 (q) ; H_5 : 6,95 (q) ; H_{OH} : 4,78 (s) ; H_{CH_3} : 1,64 (d).

Spectre IR (film liquide) 3180, 3060, 2970, 2930, 1605, 1570, 1480, 1460, 1400, 1375, 1360, 1300, 1255, 1245, 1225, 1190, 1150, 1100, 1050, 970, 940, 860, 840, 760, 715.

Analyse $C_8H_{10}NFO$ (155,17)						
	Calc.% :	C	61,95	H	6,45	N 9,03
	Tr.%		61,8		6,5	8,7

III - Action de la pentanone-3

Après formation du dérivé lithié, on coule goutte à goutte une solution de 4,8 g de pentanone-3 dans 20 cm^3 de THF. Le milieu réactionnel est hydrolysé à 0°C, les phases sont décantées, et après extraction, séchage et évaporation des solvants, le résidu est distillé sous vide. On obtient alors 5,9 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-4 pyridine. (E 4 = 100°C), soit un rendement de 65 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,87 (d) ; H_6 : 8,46 (q) ; H_{OH} : 3,98 (s) ; H_{CH_2} : 1,95 (d) ; H_{CH_3} : 0,79 (t); H_5 : 6,96 (q).

Spectre IR (film liquide) 3250, 3060, 2980, 2950, 2890, 2870, 1610, 1580, 1490, 1470, 1410, 1385, 1305, 1250, 1190, 1155, 1110, 1050, 980, 935, 905, 850, 760.

Analyse $C_{10}H_{14}F\,N\,O$ (183,23)				
	Calc.%	C 65,54	H 7,70	N 7,64
	Tr.%	65,4	7,9	7,6

IV - Action du chlorotriméthylsilane

A la solution de dérivé lithié, est ajouté goutte à goutte un mélange de 6 g (0,055 mole) de chlorotriméthylsilane dans 20 cm^3 de THF. Le milieu est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau à 0°C et la phase aqueuse après décantation est extraite à l'éther. Après séchage sur sulfate de magnésium, les solvants sont évaporés et le résidu est distillé sous vide. On recueille alors 6,45 g de fluoro-4 triméthylsilyl-3 pyridine (E 15 = 72°C), soit un rendement de 75 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,80 (d) ; H_6 : 8,80 (q) ;
H_5 : 6,93 (q) ; H_{CH_3} : 0,34 (d).

Spectre IR (film liquide) 3030, 2960, 2900, 1590, 1550, 1490, 1395, 1285, 1265, 1255, 1235, 1155, 1105, 1030, 840, 770, 755, 695.

Analyse $C_8H_{12}NFSi$ (169,27)						
	Calc.%	C	56,76	H	7,14	N 8,27
	Tr.%		56,6		7,0	8,3

V - Action de la diméthyliodoarsine

Après formation du dérivé lithié, on coule goutte à goutte une solution de 13 g (0,055 mole) de diméthyliodoarsine dans 20 cm^3 de THF. La température du milieu est remontée à 0°C et le mélange est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction de la phase aqueuse à l'éther, les extraits organiques sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous vide.
La distillation sous vide du résidu nous permet d'isoler 5,3 g de diméthylarsino-3 fluoro-4 pyridine (E 13 = 95°C) soit un rendement de 53 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,55 (d) ; H_6 : 8,52 (q) ;
H_5 : 6,95 (q) ; H_{CH_3} : 1,30 (s).

Spectre IR (film liquide) 3040, 2980, 2920, 1585, 1560, 1550, 1480, 1465, 1420, 1395, 1280, 1235, 1170, 1150, 1025, 895, 850, 825, 735.

Analyse C_7H_9NFAs (201,08)						
	Calc.%	C	41,81	H	4,51	N 6,96
	Tr.%		41,8		5,1	6,9

VI - Action du diméthylformamide

Après formation du dérivé lithié sur 0,1 mole de fluoro-4 pyridine dans le THF, en présence de TMEDA à -40°C, on ajoute une solution de 8g (0,11 mole) de diméthylformamide dans 20 cm^3 de THF anhydre. Le milieu réactionnel est laissé 1/4 d'heure à -40°C et après avoir remonté la température à 0°C, on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée et après extraction de la phase aqueuse les extraits éthérés sont séchés sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés et la distillation du résidu nous permet d'isoler 6,8 g d'un solide brun (E 4 = 120°C, F = 69°C). Il s'agit de la diméthylamino-4 formyl-3 pyridine et le rendement est de 45 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_{CHO} : 9,96 (s) ; H_2 : 8,65 (s) ; H_6 : 8,31 (d) ; H_5 : 6,72 (d) ; H_{CH_3} : 3,05 (d).

Spectre IR (pastille de KBr) 3000, 2970, 2930, 2875, 1670, 1600, 1525, 1460, 1450, 1410, 1385, 1320, 1295, 1245, 1205, 1180, 1170, 1135, 1115, 1075, 1065, 975, 935, 850, 810, 725, 680.

Analyse $C_8H_{10}N_2O$ (150,20)						
	Calc.%	C	63,97	H	6,72	N	18,66
	Tr.%		64,5		6,6		18,3

VII - Action du furanne

Le dérivé lithié est formé comme précédemment sur 0,05 mole et on ajoute à -40°C, 100 cm^3 de furane avant de laisser remonter la température. Le mélange est laissé 4 heures à température ambiante, après quoi le milieu est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau.

Après décantation, extraction et séchage, les solvants sont évaporés et le résidu est distillé sous vide, ce qui permet d'isoler 1 g d'endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine, soit un rendement de 14 %.

C - Action du butyllithium sur la bromo-3 fluoro-4 pyridine

A une solution de 0,044 mole de butyllithium dans l'éther éthylique anhydre refroidie à -60°C, on ajoute 7g (0,04 mole) de bromo-3 fluoro-4 pyridine dans 20 cm^3 d'éther anhydre.
La température du milieu est maintenue 1/4 d'heure à -60°C, puis on verse lentement 4 g (0,044 mole) de pentanone-3 dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Le mélange est hydrolysé après rechauffement à 0°C, puis la phase aqueuse est extraite à l'éther et les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide et on isole 6,2 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-4 pyridine (E 5 = 110°C), soit un rendement de 85 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2 : 8,87 (d) ; H_6 : 8,46 (q) ; H_5 : 6,96 (q) ; H_{OH} : 3,98 (s) ; H_{CH_2} : 1,95 (d) ; H_{CH_3} : 0,79 (t).

Spectre IR (film liquide) 3300, 3070, 2980, 2950, 2900, 1610, 1580, 1490, 1470, 1415, 1390, 1310, 1255, 1195, 1160, 1125, 1115, 1105, 985, 940, 915, 825.

Analyse $C_{10}H_{14}F\,N\,O$ (183,23)						
	Calc.%	C	65,54	H	7,70	N	7,64
	Tr.%		65,5		8,1		7,5

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA FLUORO-2 PYRIDINE

A - Préparation de la deutério-3 fluoro-2 pyridine et de la fluoro-2 méthyl-6 pyridine

I - Synthèse de la deutério-3 fluoro-2 pyridine

A une solution de 0,22 mole de butyllithium dans 500 cm^3 d'éther éthylique anhydre, on ajoute à -60°C et sous atmosphère d'azote sec, 35,2 g (0,2 mole) de bromo-3 fluoro-2 pyridine. Après 5 minutes à -60°C on ajoute rapidement une solution de 20 g de monodeutério éthanol, de 20 g d'eau lourde dans 50 cm^3 de THF et on laisse 1/2 heure à -60°C. Après rechauffement à 0°C on ajoute 200 cm^3 d'eau avant de décanter, d'extraire la phase aqueuse à l'éther éthylique, de sécher les phases organiques sur sulfate de magnésium et de concentrer sous vide.
La distillation sous pression atmosphérique permet de recueillir 10 g de deutério-3 fluoro-2 pyridine (E 760 = 125°C), soit un rendement de 51 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,23 (m) ; H_4 : 7,82 (m) ; H_5 : 7,17 (m).

II - Synthèse de la fluoro-2 méthyl-6 pyridine

250 g d'amino-2 méthyl-6 pyridine sont dissouts dans 2 kg d'acide fluoborique à 34 %. On ajoute par petites portions 175 g de nitrite de sodium en maintenant la température entre 0 et 5°C, ce qui permet la décomposition lente du sel de diazonium ainsi formé. Après cessation du dégagement gazeux, le milieu est neutralisé à la soude concentrée, puis extrait par 5 fois 200 cm^3 d'éther éthylique.

Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous vide, le résidu est distillé sur colonne à garnissage à la pression atmosphérique. On obtient 87 g de fluoro-2 méthyl-6 pyridine (E 760 = 145°C), soit un rendement de 34 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_4 : 7,67 (q) ; H_3 : 7,02 (q) ; H_5 : 6,70 (q).

B - Action du butyllithium sur la fluoro-2 pyridine

I - Réaction avec le chlorotriméthylsilane

1) à -60°C

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 de THF anhydre, on ajoute sous atmosphère d'azote sec et à -60°C, 6,4 g (0,055 mole) de TMEDA dans 20 cm^3 de THF anhydre. Après 1/4 d'heure à -60°C, 4,85 g (0,05 mole) de fluoro-2 pyridine dans 20 cm^3 de THF anhydre sont additionnés goutte à goutte et la température est maintenue 1/2 heure à -60°C. On coule alors lentement une solution de 6 g (0,055 mole) de chlorotriméthylsilane dans 20 cm^3 de THF sec, avant de laisser remonter la température à 0°C et d'hydrolyser le mélange par 100 cm^3 d'eau. Toutes les opérations suivantes seront effectuées sous atmosphère d'azote et le plus rapidement possible. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique, puis les solvants sont éliminés sous vide après séchage sur sulfate de magnésium. Le résidu est ensuite distillé sous vide d'azote à la flamme pour éviter les mousses qui se forment en cours de distillation. On obtient 4 g d'un mélange de deux produits dont les points d'ébullition varient de 82°C à 95°C sous 16 mm de mercure. Le pourcentage des deux produits est évalué d'après le spectre de RMN du mélange et les deux produits sont ensuite séparés par chromatographie en phase gazeuse.

Le plus léger est la fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine, obtenu avec un rendement de 20 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,23 (q) ; H_4 : 7,86 (m) ; H_5 : 7,20 (m) ; H_{CH_3} : 0,35 (d).

Spectre IR (film liquide) 3080, 3050, 1590, 1585, 1555, 1415, 1395, 1290, 1255, 1240, 1215, 1140, 1090, 1080, 1050, 850, 800, 780, 760, 700, 675.

Analyse $C_8H_{12}N\,F\,Si$ (169,27)

Calc.%	C	56,76	H	7,14	N	8,27
Tr.%		57,0		7,0		8,2

Le second produit le plus lourd, est la butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine et son rendement est de 28 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_3 et H_4 : 5,83 et 5,58 (d) ; H_2 : 4,27 (m) H_5 et H'_5 : 2,87 (m) ; H_{But} : 1,42 (m) et 0,91 (m).

Spectre IR (film liquide) 3050, 2970, 2940, 2880, 2870, 1745, 1460, 1430, 1390, 1360, 1260, 1185, 1170, 1100, 960, 890, 870, 800, 770, 760, 710.

Analyse $C_9H_{14}N\,F$ (155,22)

Le produit se décomposant à la chaleur, l'analyse ne peut être qu'approximative :

Calc.%	C	69,65	H	9,34	N	9,02
Tr.%		68,0		9,4		8,7

2) Addition à -60°C et réaction à -40°C

Le mode opératoire est le même que précédemment, mais après addition de la fluoro-2 pyridine à -60°C et 1/2 heure de réaction à -60°C, on remonte la température à -40°C et on l'y maintient pendant une autre 1/2 heure. La suite des opérations est la même qu'au paragraphe A - et la distillation sous vide d'azote nous permet d'isoler 17 % de fluoro-2 triméthylsilyl-3 pyridine et 60 % de butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine (le pourcentage des produits est estimé d'après le spectre de RMN du mélange).

3) Addition à -40°C et réaction à -40°C

Dans ce cas la fluoro-2 pyridine (0,05 mole) est ajoutée à -40°C à la solution de butyllithium dans le THF en présence de TMEDA et après 1/2 heure à -40°C, on ajoute le chlorométhylsilane. On opère ensuite dans les mêmes conditions que précédemment et on isole 5 g de butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine (E 15 = 84°C) soit un rendement de 65 %. Le spectre de RMN prouve l'absence de produit non hydrogéné.

4) Oxydation de la butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine

La butyl-2 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine en solution dans de l'acétone est oxydée à température ambiante par du permanganate de potassium broyé. Après filtration du dioxyde de manganèse et séchage sur sulfate de magnésium, on isole avec un mauvais rendement de la butyl-2 fluoro-6 pyridine. La purification est faite sur le produit brut par chromatographie en phase gazeuse.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_5 : 7,67 (q) ; H_3 : 7,00 (q) ; H_4 : 6,70 (q) ; H_{CH_2} : 2,74 (t) ; H_{But} : 1,6 (m) et 0,9 (m).

Spectre IR (film liquide) 3080, 2960, 2930, 2870, 2860, 1610, 1575, 1450, 1435, 1390, 1385, 1270, 1260, 1220, 1145, 1100, 1060, 990, 960, 860, 840, 800, 750, 725, 700.

Analyse $C_9H_{12}F\,N$ (153,20)

	C	H	N
Calc.%	70,55	7,89	9,14
Tr.%	70,3	8,0	9,4

Action de D_2O

La suite des opérations est la même qu'au 1), mais l'hydrolyse est effectuée par un mélange de 10 g de monodeutéroéthanol, 10 g d'eau lourde et 20 cm^3 de THF. Après réchauffement à 0°C on ajoute 50 cm^3 d'eau lourde et on opère ensuite comme au 1).
Etant parti de 9,7 g(0,1 mole) de fluoro-2 pyridine, on isole 10,5 g de butyl-2 deutério-5 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine (E 15 = 84°C) soit un rendement de 65 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_3 et H_4 : 5,83 (d) et 5,67 (d) ;
H_2 : 4,27 (m) ; H_5 : 2,85 (m) ;
H_{But} : 1,42 (m) et 0,91 (m).

Spectre IR (film liquide) 3045, 2960, 2930, 2890, 2870, 1740, 1460, 1390, 1340, 1290, 1180, 1170, 1120, 1050, 1035, 970, 935, 920, 880, 850, 830, 810, 780, 770, 745, 710.

2) Sur la deutério-3 fluoro-2 pyridine

Action d'H_2O

Le mode opératoire est le même qu'au A-1), mais on fait réagir 4,9 g (0,05 mole) de deutério-3 fluoro-2 pyridine.
La distillation sous vide d'azote nous permet d'isoler 4,8 g de butyl-2 deutério-5 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine (E 15 = 84°C), soit un rendement de 62 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$,TMS) : H_3 et H_4 : 5,83 (d) et 5,67 (d) ;
H_2 : 4,27 (m) ; H_5 : 2,85 (m) ;
H_{But} : 1,42 (m) et 0,91 (m).

Spectre IR (film liquide) 3045, 2950, 2930, 2870, 2860, 1735, 1460, 1455, 1385, 1330, 1270, 1180, 1165, 1120, 1040, 1025, 965, 930, 910, 875, 845, 805, 770, 760, 740, 700.

Action du D_2O

On opère comme au A-2) mais on travaille sur 4,9 g (0,05 mole) de deutério-3 fluoro-2 pyridine. La distillation sous vide d'azote nous permet d'isoler 4,4 g de butyl-2 dideutério-5 fluoro-6 dihydro-2,5 pyridine (E 15 = 85°C) soit un rendement de 56 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_3 et H_4 : 5,81 (s) et 5,67 (d) ; H_2 : 4,25 (m) ; H_{But} : 1,42 et 0,90 (m).

Spectre IR (film liquide) 3060, 2970, 2940, 2910, 2890, 2180, 2150, 1740, 1470, 1460, 1390, 1340, 1290, 1185, 1150, 1130, 1110, 1085, 1050, 965, 910, 880, 870, 780, 760, 700.

III - Action de la pentanone-3

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 de THF anhydre on ajoute à -60°C sous atmosphère d'azote sec, 4,85 g (0,05 mole) de fluoro-2 pyridine. Après 1/4 d'heure à -60°C, la température est remontée à -40°C et maintenue pendant 1/2 heure. Une solution de 4,8 g (0,055 mole) de pentanone-3 est alors coulée lentement dans le mélange et on hydrolyse par 100 cm^3 d'eau après réchauffement à 0°C. La phase aqueuse décantée est extraite à l'éther éthylique, et les solvants sont évaporés sous vide après séchage sur sulfate de magnésium. La distillation sous vide du résidu permet d'isoler 2,3 g d'(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-3 fluoro-2 pyridine (E 5 = 108°C), soit un rendement de 25 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,23 (q) ; H_4 : 8,05 (m) ;
H_5 : 7,18 (m) ; H_{OH} : 3,30 (s) ;
H_{CH_2} : 1,92 (m) ; H_{CH_3} : 0,74 (t).

Spectre IR (film liquide) 3400, 3090, 3070, 2980, 2950, 2890, 2870, 1610, 1575, 1465, 1430, 1380, 1325, 1280, 1245, 1230, 1195, 1170, 1140, 1090, 1070, 970, 940, 905, 850, 815, 795, 770, 690.

Analyse $C_{10}H_{14}F\,N\,O$ (183,2)		C	H	N
	Calc.%	65,54	7,70	7,64
	Tr.%	65,4	7,7	7,8

IV - Action de l'acétone

On opère comme au III -, mais après 1/2 heure à -40°C on ajoute une solution de 3,2 g (0,055 mole) d'acétone dans 20 cm^3 de THF anhydre.
La distillation sous vide permet d'isoler 2 g de fluoro-2 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-3 pyridine (E 5 = 103°C) soit un rendement de 25 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,20 (q) ; H_4 : 8,05 (m) ;
H_5 : 7,17 (m) ; H_{OH} : 3,56 (s) ;
H_{CH_3} : 1,63 (d).

Spectre (film liquide) 3380, 3070, 2990, 2950, 1610, 1580, 1475, 1430, 1380, 1370, 1275, 1245, 1220, 1180, 1160, 1085, 1065, 970, 875, 845, 810, 765, 700.

Analyse $C_8H_{10}N\,F\,O$ (155,17)		C	H	N
	Calc.%	61,95	6,45	9,03
	Tr.%	60,9	6,4	9,1

On met en évidence par ailleurs un produit qui distille en se décomposant à 45 C sous 5 mm de mercure.

V - Action du diméthylformamide

A une solution de 0,11 mole de butyllithium dans 250 cm^3 de THF anhydre, on ajoute à -60°C sous atmosphère d'azote sec, 9,7 g (0,1 mole) de fluoro-2 pyridine dans 20 cm^3 de THF anhydre. Après 1/4 d'heure à -60°C, on maintient la température 1/2 heure à -40°C avant de couler une solution de 8,1 g (0,11 mole) de diméthylformamide dans 20 cm^3 de THF anhydre. Après 1 heure de réaction à -40°C, la température est remontée et le mélange est hydrolysé par 100 cm^3 d'eau à 0°C. Après décantation, extraction, séchage sur sulfate de magnésium, les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est distillé sous pression réduite. On recueille 1,5 g d'un mélange qui passe de 50°C à 90°C sous 20 mm de mercure. La chromatographie en phase gazeuse permet de séparer ces constituants et d'évaluer leur pourcentage.:

* 5 % de butyl-2 fluoro-6 pyridine

Spectre IR (film liquide) 3080, 2960, 2930, 2870, 2860, 1610, 1575, 1460, 1440, 1395, 1380, 1270, 1250, 1225, 1150, 1100, 1070, 995, 965, 870, 800, 755, 735, 715.

Analyse $C_9H_{12}FN$ (153,20)

Calc.%	C 70,55	H 7,89	N 9,14
Tr.%	70,8	8,2	10,0

* 5 % de fluoro-2 formyl-3 pyridine

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_{CHO} : 10,31 (s) ; H_6, H_4 : 8,4 (m) ; H_5 : 7,4 (m).

Spectre IR (film liquide) 3080, 3070, 2870, 1700, 1605, 1580, 1470, 1440, 1400, 1300, 1275, 1250, 1205, 1180, 1120, 1100, 895, 870, 760.

Analyse C_6H_4FNO (125,11)						
	Calc.%	C	57,61	H	3,22	N 11,19
	Tr.%		57,2		3,3	11,0

On isole par ailleurs 1,5 g de diméthylamino-2 formyl-3 pyridine (E 4 = 90°C), soit un rendement de 10 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_{CHO} : 9,95 (s) ; H_6 : 8,30 (q) ; H_4 : 7,93 (q) ; H_5 : 6,77 (q) ; H_{CH_3} : 3,09 (s).

Spectre IR (film liquide) 3080, 2940, 2860, 2820, 2740, 1680, 1590, 1545, 1515, 1460, 1400, 1290, 1260, 1185, 1170, 1140, 1110, 1040, 1010, 970, 865, 855, 790, 775, 755, 660.

Analyse $C_8H_{10}N_2O$ (150,18)						
	Calc.%	C	63,97	H	6,72	N 18,69
	Tr.%		63,5		6,8	17,8

Troisième Partie

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA CHLORO-2 FLUORO-3 ET SUR LA CHLORO-4 FLUORO-3 PYRIDINE.

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA CHLORO-2 FLUORO-3 PYRIDINE

A - Action du butyllithium sur la chloro-2 fluoro-3 pyridine dans l'éther éthylique

I - Action de l'acétone

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 d'éther éthylique anhydre sous atmosphère d'azote sec, on ajoute à -60°C 6,6 g (0,05 mole) de chloro-2 fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 d'éther sec. Après avoir remonté la température 1/2 heure à -40°C, on coule lentement une solution de 3,2 g (0,055 mole) d'acétone dans 20 cm^3 d'éther anhydre. Après hydrolyse à 0°C par 100 cm^3 d'eau, extraction de la phase aqueuse à l'éther et séchage sur sulfate de magnésium, les solvants sont évaporés et le résidu est distillé sous vide. On récupère avec les produits légers de la chloro-2 fluoro-3 pyridine n'ayant pas réagi et on isole par ailleurs 1,9 g de chloro-2 fluoro-3 (méthyl-1 hydroxy-1 éthyl)-4 pyridine (E 4 = 93°C), soit un rendement de 20 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,13 (t) ; H_5 : 7,57 (t) ;
H_{OH} : 2,90 (s) ; H_{CH_3} : 1,64 (s).

Spectre IR (solution dans $CHCl_3/CHCl_3$)
3600, 3370, 3080, 3000, 2950, 1600, 1545, 1460, 1400, 1260, 1200, 1170, 1090, 970, 885, 855.

Analyse C_8H_9NClFO (189,62)		C	H	N
	Calc. %	50,67	4,78	7,38
	Tr.%	50,8	4,8	7,4

II - Action du furane

Après formation du lithien sur 0,1 mole de chloro-2 fluoro-3 pyridine dans l'éther éthylique anhydre, on ajoute 100 cm^3 de furane et on laisse remonter la température avant d'hydrolyser par 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite par l'éther et après séchage des phases organiques sur sulfate de magnésium, les solvants sont éliminés sous vide et le résidu est distillé sous pression réduite.
On récupère de la chloro-2 fluoro-3 pyridine n'ayant pas réagi et on isole 1,9 g de chloro-1 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine (E 4 = 115°C), soit un rendement de 10 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_3 : 8,08 (d) ; H_4, H_6, H_7 : 7,1 (m) ; H_5, H_8 : 5,81 (q).

Spectre IR (film liquide) 3030, 2970, 1610, 1575, 1565, 1425, 1410, 1325, 1295, 1285, 1190, 1165, 1130, 905, 880, 860, 845, 815, 720.

Analyse $C_9H_6Cl\,O$ (179,61)		C	H	N
	Calc.%	60,18	3,34	7,81
	Tr.%	60,0	3,60	7,82

B - Action du butyllithium dans le THF

I - Réaction sur la pentanone-3

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 de THF anhydre, on ajoute sous atmosphère d'azote sec à -60°C 6,6 g (0,05 mole) de chloro-2 fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 de THF. Après 1/2 heure à -40°C, on coule lentement 4,8 g (0,055 mole) de pentanone-3 dans 20 cm^3 de THF. Après hydrolyse à 0°C par 100 cm^3 d'eau, extraction de la phase aqueuse à l'éther, les solvants séchés sur sulfate de magnésium sont éliminés sous vide et le résidu est distillé.

On obtient alors 3 g de chloro-2 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-4 fluoro-3 pyridine (E 4 = 105°C), soit un rendement de 28 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,16 (d) ; H_5 : 7,51 (t) ; H_{OH} : 1,98 (s) ; H_{CH_2} : 1,92 (m) ; H_{CH_3} : 0,76 (t).

Spectre IR (film liquide) 3380, 3110, 2980, 2950, 2900, 2880, 1605, 1465, 1405, 1285, 1260, 1230, 1190, 1165, 1130, 1110, 1090, 1070, 1030, 985, 900, 855, 825, 805, 790.

Analyse $C_{10}H_{13}N\ O\ Cl\ F$ (217,87)

Calc.%	C	55,13	H	6,10	N	6,43
Tr.%		55,2		6,15		6,69

II - Action du furanne

Après formation du dérivé lithié dans les conditions précédentes, on ajoute après 1/2 heure à -40°C, 100 cm^3 de furanne. Après hydrolyse par 100 cm^3 d'eau à 0°C. Après extraction de la phase aqueuse à l'éther, séchage et concentration, le résidu est distillé sous vide ce qui permet d'isoler 0,7 g de chloro-1 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine, soit un rendement de 8 %.

ACTION DU BUTYLLITHIUM SUR LA CHLORO-4 FLUORO-3 PYRIDINE

A - Formation des dérivés lithiés

I - Dans l'éther éthylique et action de la pentanone-3

A une solution de 0,033 mole de butyllithium dans l'éther éthylique anhydre refroidie à -60°C, on ajoute sous azote, 3,9 g (0,033 mole) de TMEDA dans 20 cm^3 d'éther éthylique anhydre. La solution est laissée 1/4 d'heure à -60°C et on ajoute 3,95 g (0,03 mole) de chloro-4 fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 d'éther éthylique anhydre. Après 1/4 d'heure à -60°C la solution est laissée 1/2 heure à -40°C, puis on coule une solution de 2,9 g (0,033 mole) de pentanone-3 dans 20 cm^3 d'éther. Après hydrolyse à 0°C, la phase aqueuse est décantée, extraite à l'éther éthylique, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées, puis distillées sous vide.
On obtient 1,6 g de chloro-4 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 fluoro-3 pyridine (E 4 = 83-85°C), soit un rendement de 22 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,25 (d) ; H_5 : 7,34 (t) ; H_{OH} : 5,30 (s) ; H_{CH_2} : 1,95 (m) ; H_{CH_3} : 0,67 (t).

Spectre IR (film liquide) 3420, 3070, 2970, 2940, 2890, 2870, 1590, 1560, 1460, 1430, 1395, 1375, 1320, 1305, 1225, 1185, 1160, 1060, 1045, 980, 915, 840, 830, 790.

Analyse $C_{10}H_{13}N\ O\ Cl\ F$ (217,87)

Calc.%	C	55,13	H	6,10	N	6,43
Tr.%		55,3		6,0		6,5

II - Dans le THF et action de la pentanone-3

A une solution de 0,055 mole de butyllithium dans 250 cm^3 de THF anhydre sous atmosphère d'azote sec, on ajoute à -60°C 6,4 g (0,055 mole) de TMEDA dans 20 cm^3 de THF sec. Après 1/4 d'heure à -60°C on coule 6,6 g (0,05 mole) de chloro-4 fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 de THF sec et le milieu réactionnel est laissé 1/4 d'heure à -60°C. La température est ensuite maintenue 1/2 heure à -40°C avant de couler 4,8 g (0,055 mole) de pentanone-3 dans 20 cm^3 de THF sec. Le milieu réactionnel réchauffé à 0°C est alors hydrolysé par 100 cm^3 d'eau avant décantation et extraction de la phase aqueuse à l'éther éthylique. Les phases organiques sont concentrées après séchage sur sulfate de magnésium et le résidu est distillé sous vide.

On obtient 4,5 g de chloro-4 fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 pyridine (E 4 = 85°C), et 3 g d'un mélange équimolaire de chloro-4 fluoro-3(éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 pyridine et de chloro-4 fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-5 pyridine qui sont séparés par chromatographie en phase gazeuse.

Le rendement en chloro-4 fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-2 pyridine est de 55 % et en chloro-4 fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-5 pyridine, de 14 %.

Les caractéristiques de la chloro-4 fluoro-3 (éthyl-1 hydroxy-1 propyl)-5 pyridine sont les suivantes :

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,87 (s) et 8,42 (s) ;
H_{OH} : 2,5 (s) ; H_{CH_2} : 2,15 (m) ;
H_{CH_3} : 0,73 (t).

Spectre IR (film liquide) 3280, 3040, 2960, 2930, 2870, 2850, 1570, 1555, 1450, 1430, 1400, 1370, 1270, 1225, 1145, 1125, 1080, 970, 950, 885, 740, 735.

Analyse $C_{10}H_{13}N\ O\ Cl\ F$ (217,87)

Calc.%	C	55,13	H	6,10	N	6,43
Tr.%		54,8		5,9		6,9

B - Réaction des dérivés lithiés dans le THF

I - Action du chlorotriméthylsilane

Après formation du lithien de la chloro-4 fluoro-3 pyridine sur 0,05 mole dans le THF anhydre en présence de TMEDA et maintient du milieu à -40°C pendant 1/2 heure, on ajoute lentement une solution de 6 g (0,055 mole) de chlorotriméthylsilane dans 20 cm^3 de THF sec. Après hydrolyse à 0°C, extraction de la phase aqueuse à l'éther, séchage des extraits éthérés sur sulfate de magnésium, les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif et le résidu est distillé sous vide.

On obtient 6,5 g d'un mélange à 80 % de chloro-4 fluoro-3 triméthylsilyl-2 pyridine (soit un rendement de 52 %) et 20 % de chloro-4 fluoro-3 triméthylsilyl-5 pyridine (soit un rendement de 13 %). Les produits sont séparés par chromatographie en phase gazeuse.
Caractéristiques de l'isomère en 2 :

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,47 (q) ; H_5 : 7,28 (q) ;
H_{CH_3} : 0,36 (d).

Spectre IR (film liquide) 3050, 2960, 2900, 1565, 1530, 1435, 1380, 1250, 1235, 1205, 1125, 860, 845, 830, 770, 755, 735, 700.

Analyse $C_8H_{11}N\ Cl\ F\ Si$ (203,72)

Calc.%	C	47,17	H	5,44	N	6,88
Tr.%		47,3		5,42		6,91

Caractéristiques de l'isomère en 5 :

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,45 (d) et 8,35 (s) ;
H_{CH_3} : 0,40 (s).

Spectre IR (film liquide) 3050, 2950, 2900, 1585, 1560, 1550, 1430, 1390, 1320, 1280, 1250, 1220, 1130, 1085, 915, 890, 840, 765, 735, 695.

Analyse $C_8H_{11}N$ Cl F Si (203,72)

Calc.%	C	47,17	H	5,44	N	6,88
Tr.%		47,5		5,52		6,80

II - Réaction du Diels Alder avec le furane

Les dérivés lithiés sont préparés comme précédemment sur 0,1 mole de chloro-4 fluoro-3 pyridine, et après 1/2 heure à -40°C on ajoute 100 cm^3 de furane avant de remonter la température à 20°C et d'hydrolyser par 100 cm^3 d'eau. Après décantation, extraction de la phase aqueuse à l'éther, séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est concentrée à l'évaporateur rotatif puis distillée sous vide.

On obtient 1,6 g de fluoro-4 endoxo-5,8 dihydro-5,8 isoquinoléine (E 4 = 90-100°C), soit un rendement de 10 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_2, H_6 : 8,26 (d) et 8,11 (s) ;
H_6, H_7 : 7,05 (s) ; H_5, H_8 : 5,92 (d).

Spectre IR (film liquide) 3030, 2930, 1630, 1600, 1585, 1440, 1415, 1300, 1285, 1240, 1200, 1180, 1140, 1110, 1080, 1035, 980, 945, 870, 835, 780, 730, 665.

Analyse C_9H_6N F O (163,15)

Calc.%	C	66,24	H	3,71	N	8,58
Tr.%		66,6		4,3		8,4

C - Action du brome sur le dérivé lithié dans l'éther éthylique

Après formation du dérivé lithié sur 0,2 mole de chloro-4 fluoro-3 pyridine dans 250 cm^3 d'éther éthylique anhydre en présence de TMEDA, et après réaction 1/2 heure à -40°C, on ajoute très lentement 32 g de brome au mélange et la température est ramenée à 0°C avant d'hydrolyser par 100 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther et après séchage sur sulfate de magnésium, les solvants sont évaporés et le résidu est distillé sous vide.
On récupère ainsi 7 g de bromo-2 chloro-4 fluoro-3 pyridine (E 14 = 85°C), soit un rendement de 15 %.

Spectre de RMN ($CDCl_3$, TMS) : H_6 : 8,11 (d) ; H_5 : 7,33 (t).

Spectre IR (film liquide) 3070, 1560, 1450, 1400, 1265, 1210, 1120, 1070, 830, 790, 780.

Analyse $C_5H_2NBrClF$ (210,44)						
	Calc.%	C	28,54	H	0,96	N	6,65
	Tr.%		28,4		1,02		6,53

D - Réaction du butyllithium sur la bromo-2 chloro-4 fluoro-3 pyridine et réaction de Diels Alder

A une solution de 0,033 mole de butyllithium dans 250 cm^3 de THF anhydre sous atmosphère d'azote sec, on ajoute à -60°C 3,9 g de TMEDA dans 20 cm^3 de THF sec. Après 1/4 d'heure à -60°C, on ajoute une solution de 6,3 g (0,03 mole) de bromo-2 chloro-4 fluoro-3 pyridine dans 20 cm^3 de THF sec. Après 1/2 heure à -40°C, on ajoute 100 cm^3 de furane et la température est ramenée à l'ambiante.
Après hydrolyse par 100 cm^3 d'eau, extraction de la phase aqueuse à l'éther et séchage sur sulfate de magnésium, les solvants sont évaporés et le résidu est distillé sous vide.
On n'obtient pas de produit d'addition sur le furanne, mais on isole un produit impur butylé. Le groupement butyle apparaît en infrarouge (2965, 2940, 2880 et 2870 cm^{-1}) et en RMN. Le fait qu'il n'y ait pas de produit d'addition selon Diels Alder est prouvé par le spectre de RMN qui ne présente aucun pic dans la région 7 à 5 ppm.